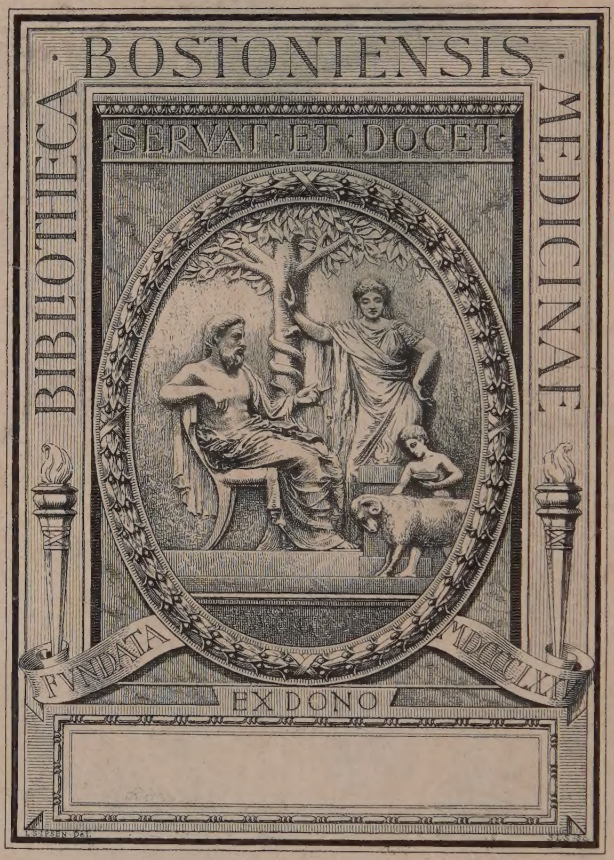
COUNTWAY LIBRARY
HC 4PN3 +

11 Mb 21


BIBLIOTHECA · BOSTONIENSIS · MEDICINAE
SERVAT · ET · DOCET
FVNDATA MDCCCLXXI
EX DONO

DIE
BAZILLENRUHR

VON

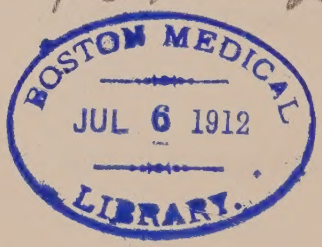
DR. HERMANN LÜDKE

PRIVATDOZENT IN WÜRZBURG

MIT VIER KURVEN IM TEXT

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1911

11.M.21
10700 Bnl



Druck der Fürstl. priv. Hofbuchdruckerei (F. Mitzlaff) in Rudolstadt.

Professor Walter Kruse

zugeeignet.

Vorwort.

Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen während der Ruhrepidemieen im Stadtkreis Barmen 1904 und 1905 boten ein reiches Material und günstige Gelegenheit zur Erforschung der bazillären Dysenterie.

Für die Klinik, die pathologische Anatomie hat die Bazillenruhr wohl weniger Interesse; die klinische Diagnostik und die pathologische Erkenntnis dieser Infektion stößt kaum auf Schwierigkeiten.

Das Studium der Immunitätsphänomene bei der bazillären Dysenterie, das im letzten Jahrzehnt die Aufmerksamkeit der angewandten Bakteriologie in besonderem Maße fesselte, ist den eigenen Untersuchungen der vorliegenden Abhandlung wesentlich zugrunde gelegt worden. Die Bakteriologie und Epidemiologie der Ruhr wurde durch eigene Forschungen in gleichem Maße berücksichtigt.

Die Untersuchungen wurden im Barmer bakteriologischen Untersuchungsamt und in der medizinischen Klinik zuWürzburg ausgeführt.

Scheveningen, Juli 1911.

Hermann Lüdke.

Inhalt.

		Seite
I.	Geschichte und Verbreitung der Bazillenruhr	1
II.	Bakteriologie	20
III.	Pathologische Anatomie	44
IV.	Klinik der Ruhr	51
V.	Medikamentöse und diätetische Therapie	65
VI.	Serumtherapie	70
VII.	Das Dysenteriegift	86
VIII.	Aktive Immunisierung (Bakterizide Substanzen, Präzipitine, Aggressine, komplementbindende Stoffe.)	112
IX	Agglutination durch Normal- und Immunserum von Tieren	135
X	Agglutination durch Krankenserum	166
XI.	Epidemiologie und Prophylaxe	191
Literatur		226

I. Geschichte der Bazillenruhr und ihre Verbreitung.

Die Dysenterie war schon unter den Völkern der alten Welt eine verbreitete Seuche. Ihre Geschichte bietet das typische Bild, das in der Geschichte fast jeder einzelnen Infektionskrankheit wiederkehrt: Den auf mangelhafter pathologischer, weniger klinischer Anschauung begründeten Erkenntnissen im Altertum, die keine feste Abgrenzung einzelner Infektionen zuließen, folgte eine durch Jahrhunderte sich hinziehende Unklarheit. Erst die Ergebnisse der pathologischen und bakteriologischen Untersuchungen führten zur sicheren Erkenntnis und zum einheitlichen Begriff der speziellen Infektion.

Mitunter tauchten wohl — im Volksmund, wie in der Idee einzelner Forscher — mit der heutigen Erkenntnis seltsam übereinstimmende Gedanken und Ansichten auf, um meist bald wieder von reiner Spekulation überwuchert zu werden.

Die Alten, welche die Ruhr besonders als eine die Kriege begleitende, verheerende Seuche kannten und fürchteten, machten meist keine merklichen Unterschiede bei dem Sammelnamen „Ruhr". Sie bezeichneten die verschiedensten, mehr oder weniger charakteristischen Diarrhöen als Ruhrerkrankungen. Doch versuchte schon Hippokrates den einfachen Durchfall, die *διαῤῥοια*, von einer mehr spezifischen Erkrankung, der *δυσεντερια*, zu trennen.

Mit der Entwicklung der pathologisch-anatomischen Forschung gelang es dann, feinere Nüancierungen dieser diphtherischen Verschwärungen im Dickdarm zu erkennen. Urämische, tuberkulöse, durch Metallsalze gesetzte Intoxikationserscheinungen des Dickdarms erforderten notwendig eine Trennung von ähnlichen, in Epidemien auftretenden, ebenfalls im Dickdarm lokalisierten Prozessen; diese als Nebensymptome eines komplizierten Krankheitsbildes verlaufenden

Prozesse ließen sich von dem das Wesen der Erkrankung ausmachenden Hauptsymptom abscheiden.

Die bakteriologische Forschung erst vermochte in das Wesen dieser Infektion vollends einzudringen. Nachdem die anatomische Lokalisation der Ruhr im Dickdarm konstatiert war und das klinische Bild eine schärfere Abgrenzung erfahren hatte, wurde die ätiologisch naheliegende Idee, daß es sich um einen übertragbaren, ansteckenden Krankheitsstoff bei der Dysenterie handeln müsse, einer exakten Prüfung unterzogen.

Schon mit dem Auftauchen der Idee, daß es sich bei der Ruhr um einen infektiösen Krankheitsprozeß handele, war ein wesentlicher Fortschritt gegeben.

Statt der Annahme von Diätfehlern und Erkältungsursachen faßten die organischen Krankheitserreger festen Fuß im Spielraum des ätiologischen Ideenkreises.

Allerdings gelang es im Beginn der frühesten, tastenden ätiologischen Forschungen nicht, einen einheitlichen Infektionserreger als Ursache der Ruhr aufzustellen. Die ersten Untersuchungen ergaben keine Bakterien, sondern Amöben als infizierendes Agens bei der Dysenterie. Die Forschungen der letzten zwei Jahrzehnte haben dann gelehrt, daß die Ruhr keine einheitliche Ursache hat, sondern daß wir die Amöbenruhr von der Bazillenruhr trennen müssen.

Im Altertum kennzeichnete Hippokrates die Ruhr als eine Seuche, bei der der Darm „angefressen und ulceriert wird". Archigenes, ein Zeitgenosse Galens, definierte die Infektion als exulceratio intestinorum serpendo depascens (allmähliches Abfressen der Eingeweide.)

Im Mittelalter wurde dann so ziemlich jede Diarrhöe mit „Ruhr" bezeichnet, und in den letzten beiden Jahrhunderten verstieg man sich zur Ergründung des Wesens der Ruhr zu den absonderlichsten Spekulationen. So wollte man in der Krankheit einen Rheumatismus des Darms erkennen, andere faßten sie als Abkömmling der Malaria auf, Cullen sah in ihr eine Konstriktion des Darmes mit Stauung der Fäkalmassen, Linné bezeichnete sie als eine Art von Krätze. Nur Huxham und Broussais hielten sich an den anatomischen Befund der Colitis bei der Ruhr. Erst seit der Mitte des XIX. Jahrhunderts gelangte man wieder dazu, einzelne Ruhrformen, wie die rheumatischen, entzündlichen, erethischen, katarrhalischen, nervösen und typhösen, in dem alten klinischen Sinne als graduell voneinander verschieden zu differenzieren.

In der weiteren Entwicklung der Erkenntnis des Wesens der Ruhr trat dann mehr und mehr die Annahme eines kontagiösen und miasmatischen Ursprungs hervor. Das epidemische Auftreten der Krankheit sollte auf den kontagiösen, das endemische Vorkommen auf den miasmatischen Charakter hinweisen. Das Kontagium wurde in den Darmentleerungen vermutet und sollte von der Luft weitergetragen werden, jedoch durch Verdünnung bald seine ansteckende Kraft verlieren. Die „Exhalationen", wie die flüssigen und festen Bestandteile der Darmentleerungen wurden als Träger des Ansteckungsstoffes angesehen.

Erst die letzten Jahrzehnte der bakteriologischen Forschung brachten die Aufklärung über die Ätiologie der Dysenterie. Man differenzierte bei der infektiösen Ruhr zwei verschiedene Formen, von denen die eine durch Bakterien, die andere durch Amöben bedingt wird.

Schon während die ersten ätiologischen Untersuchungen über die Dysenterie im Gange waren, tauchten einige Ansichten auf, die den Amöben als Infektionsträgern den Rang streitig zu machen suchten und bakteriellen Organismen die Hauptrolle bei dieser Infektionskrankheit zuschreiben wollten.

Von früheren Befunden erwähnen wir die von Klebs, Ziegler und Orth, welche kleine, Gelatine nicht verflüssigende Stäbchen vorfanden. Veillon und Jayle wollen aus dem Leberabszeßeiter einen Bact. coli ähnlichen Bazillus gezüchtet haben. Lutz versuchte die tropischen, mit Leberabszessen einhergehenden Formen von sporadisch auftretenden Fällen zu trennen. Die epidemische Dysenterie soll nach Lutz eher auf Bakterieninfektion beruhen. Marfan und Lion konnten in zwei Dysenteriefällen aus dem Herzblut, der Perikardialflüssigkeit und den Mesenterialdrüsen das Bact. coli züchten. Ebenso fand Grigorieff einen coliähnlichen Bazillus. Ferner wiesen Condorelli Mangeri und Aradas in den Entleerungen der Kranken wie in dem von ihnen benutzten Brunnenwasser Bazillen nach. Laveran fand in einer wenig ausgedehnten Epidemie in den Forts von Paris bact. coliähnliche Lebewesen, nur in einem Falle Amöben. Arnaud konstatierte in zahlreichen Fällen in den heißen Ländern eine Coliart oder wenigstens eine nahestehende Varietät. Je schwerer die Erkrankung war, desto häufiger wurde Bact. coli von ihm in Reinkultur gefunden und desto größer soll die Virulenz desselben gewesen sein.

Andere Untersucher hingegen fanden Kokken oder Bakterienassoziationen in den Entleerungen ihrer Ruhrkranken.

So beschuldigte Besser, ähnlich wie Zancarol, Kettenkokken, auf Grund von Experimenten an Katzen einen Streptococcus als Erreger der Dysenterie und der Leberabszesse.

Petrone fand in seinem Ruhrfall Kokken, mit deren Reinkulturen er bei zwei Hunden typische Dysenterie hervorgerufen haben will. De Silvestri wies in einer Turiner Epidemie in den Fäces außer anderen Bakterien Diplokokken besonders nach, die Hunden und Katzen ins rectum gebracht, schwerere Darmkatarrhe erzeugten. De Silvestris Schlußfolgerungen gingen dahin, daß seine Diplokokkenart eine gewisse Rolle in der Ruhrätiologie spiele, daß aber die Dysenterie wahrscheinlich durch verschiedene Mikroorganismen veranlaßt würde.

Pottein, dessen Publikation wir noch als Kuriosum erwähnen, hielt einen Streptotrix gar für den Erreger des von ihm beobachteten Falls.

Babes berichtete ferner ebenfalls über Bakterienassoziationen bei seinen Ruhrfällen.

Maggiora fand bei einer italienischen Epidemie im Schleim der Ruhrstühle Bac. coli fast immer mit Bac. proteus vergesellschaftet. Er ist, wie De Silvestri, der Ansicht, daß es einzelne, klinisch-ähnliche, ätiologisch aber verschiedene Ruhrformen gebe. Zu dieser Gruppe von Autoren, die verschiedene Mikroorganismen als Erreger der Ruhr beschuldigten, sind noch Bertrand und Baucher zu zählen, die in Cherbourg einzelne Fälle studierten.

Zu den präziseren Untersuchungen sind die Befunde Ogatas in Japan zu rechnen, der ein bewegliches, nach Gram nicht färbbares Stäbchen im Fäcesschleim vorfand und diesen Bazillus auch in Darmwandschnitten erkannte. Gelatine verflüssigte dieser Bazillus und war für Tiere nicht pathogen.

Die tastende Unsicherheit in diesen Bestrebungen, Bazillen als Erreger der Ruhr zu erkennen, spiegelt sich in den zwei Befunden von Ogata wieder, der in 11 anderen Fällen einen anderen kleinen Bazillus züchtete, der die Gelatine verflüssigte, nach Gram sich färbte und pathogen war. Ogata beschreibt ziemlich genau seine Züchtungs- und Wachstumsverhältnisse, die den feststehenden Resultaten des von Kruse und Shiga entdeckten echten Dysenterieerregers nicht entsprechen. Interessant ist nur noch, daß er bei Übertragung dieses Bazillus auf Meerschweinchen schleimige Entleerungen und nach dem in 1—6 Tagen eingetretenen Exitus Blutungen, Knoten und Geschwüre im Dickdarm, starke Schwellung der Mesenterialdrüsen und kleine, graue Knötchen in Leber und Milz zerstreut fand; ähnliche Veränderungen wurden bei am Leben gebliebenen und am 8. Tage getöteten Tieren in Heilung begriffen entdeckt. Bei intrarektalen Injektionen ergaben sich ausgesprochene Darmsymptome; aus den Präparaten ließ sich in Kultur wie in Schnitten der erwähnte Bazillus nachweisen.

Unter den ferneren Vorarbeiten über den Erreger der Dysenterie nehmen die Studien Cellis das meiste Interesse in Anspruch.

In der ersten Arbeit Cellis und Fioccas „Über die Ätiologie der Dysenterie in ihren Beziehungen zu dem B. coli und zu dessen Toxinen" vom Jahre 1896 gelang es, unter den Coliarten im Stuhl der Dysenteriekranken einen Stamm zu differenzieren, dem sie die Bezeichnung var. coli dysenterica (bact. coli-dysentericum) beilegten.

Dieser Bazillus unterschied sich jedoch von dem echten Shiga-Kruseschen Dysenterieerreger dadurch wesentlich, daß er in Traubenzuckeragar Gasblasen bildete. In seiner ersten Arbeit sprach Celli nun schon die Ansicht aus, daß die Dysenterie beim Menschen eine primäre spezifische Intoxikation mit den Giften dieses Bact. coli dysenter. sei in Verbindung mit einer sekundären, ulcerativen Infektion durch pyogene Mikroorganismen.

Obwohl eins der Hauptmerkmale des Dysenteriebazillus, das Fehlen der Gasbildung, bei ihrer Coliart nicht konstatiert wurde, hielten sich Celli und Valenti nach einer Behauptung am Schlusse einer zweiten Arbeit im Jahre 1899 doch für berechtigt, ihren Bazillus mit dem von Shiga kurze Zeit vor dieser Publikation beschriebenen echten Dysenteriebazillus für identisch zu erklären. Hauptsächlich studierten sie die Toxinwirkung ihres Bazillus, die speziell bei Versuchen an Eseln mit gutem Erfolg gekrönt war. Mit ihrem Toxin vermochten sie auch typische dysenterische Erscheinungen bei Tieren zu erzeugen.

Unmittelbar nach der Publikation von Celli folgte eine Nachprüfung der Cellischen Tierversuche durch Kartulis. Kartulis benutzte einen aus endemischer Ruhr gezüchteten Colibazillus, erhielt aber durchweg negative Resultate bei Katzen, was sich jedoch vielleicht darauf zurückführen ließe, daß er nicht die von Celli beschriebene Coliart in den Händen gehabt hat. Auch Ciechanowski und Nowak bestritten die Angaben Cellis; ihre Versuche mit den Toxinen der aus Dysenteriefällen stammenden Coliart schlugen gänzlich fehl, so daß sie zu dem Endresultat gelangen, daß die epidemische Ruhr unseres Klimas vom ätiologischen Standpunkt aus als ein Sammelbegriff erschiene.

Bestätigungen der Cellischen Befunde erfolgten bald, allerdings nur von italienischen Autoren, so von del Pino und Alessandri, Galli-Valerio und Valagussa. Schon Arnaud kam 1894 in Tunis zu der Ansicht, daß das

Bact. coli in ein Bact. dysenteriae übergehen könnte. So gingen auch die Celli schen Arbeiten wie die seiner Schüler von der Anschauung aus, daß eine Abart des Bact. coli als Bact. dysenteriae toxische Eigenschaft annähme und zum Dysenteriekeim werde. Roger glaubt aus dysenterischen Schleimflocken, die er in unreiner Kultur Kaninchen injizierte, einen Colibazillus gezüchtet zu haben, den er als den eigentlichen Dysenterieerreger ansprach. Lemoine bestätigte im wesentlichen Rogers Befunde.

Nachdem 1899 die zweite Arbeit Cellis erschienen war, folgte im gleichen Jahre eine weitere Veröffentlichung von Escherich über die Ätiologie der Dysenterie.

Escherich verfügte über ein Material von 40 Fällen dysenterischer Darmerkrankungen bei Kindern, die während des Wintersemesters 1895/96 als Hausepidemie auf seiner Klinik grassierten, danach etwa 2 Jahre lang ausblieben und ohne erkennbaren Zusammenhang im Jahre 1898 wieder auftauchten.

Bakteriologische Nachforschungen ergaben auf Agar- oder Gelatineplatten fast ausschließlich Bact. coli; weitere Differenzierungsversuche sind scheinbar von Escherich unterblieben; auch verliefen seine Agglutinationsversuche nicht eindeutig genug, um sichere Schlüsse zuzulassen.

Das von Celli angegebene Kriterium der spezifischen Wirkung der Colitoxine auf Fleischfresser mißlang Escherich; von der Spezifität des Shigaschen Bazillus scheint er nicht ganz überzeugt. Für die von ihm klinisch und pathologisch-anatomisch beschriebene dysenterische Darmerkrankung bei Kindern will er daher die Bezeichnung Colicolitis oder Colitis contagiosa reserviert wissen, da nach seiner Ansicht das Bact. coli hierbei eine ätiologische Rolle spiele.

Bakteriellen Ursprungs sind ohne Zweifel auch die von Biggs in New-York, Madan in Havannah, Bertrand und Baucher in Cherbourg beschriebenen Dysenterieepidemien. Janowski sprach, wie Celli und Fiocca, die Ansicht aus, daß eine der gewöhnlichen Darmbakterienarten unter gewissen Bedingungen zu einer hohen Virulenz gelangen und so die dysenterischen Darmveränderungen hervorrufen könne. Er war des Glaubens, daß ein spezifischer, konstanter Dysenterieparasit nicht entdeckt würde; er hielt die Ruhr für eine Mischinfektion mit verschiedenen bekannten Darmbakterien, bei der bald der eine, bald der andere Parasit toxische Eigenschaften erlangen könnte. In ähnlicherWeise, wenn auch weit vorsichtiger, hatte sich zuvor schon Calmette geäußert, der auf seinen in Cochinchina angestellten Untersuchungen fußend annahm, daß der Boden für den Erreger der Dysenterie, den er im Pyocyaneus sah, von den Streptokokken vorbereitet würde.

Wir haben mit dieser Zusammenstellung der Vorarbeiten über den Erreger der Dysenterie versucht, auf das wesentliche dieser Forschungen, auf die Momente, welche die einzelnen Autoren verschiedenster Nationalität bei ihren Untersuchungen leiteten, und die Widersprüche, die sich ihnen dabei entgegenstellten, hinzuweisen.

Es schien mir bei einer ausführlicheren Bearbeitung dieser Infektion erwünscht, eine Zusammenstellung, soweit die Literatur überhaupt zur Verfügung stand, zu bringen.

Schon vor der Entdeckung des Erregers der bazillären Dysenterie existierten Zusammenfassungen, die allerdings fast nur die Amöbenenteritis in Betracht zogen, so von Schuberg und Janowski. Auch Shiga versuchte in aller Kürze die bisherigen Forschungen nach einem einheitlichen Erreger der Ruhr vor der Beschreibung seines Bazillus zusammenzufassen.

Überfliegen wir die Untersuchungen, die in einem Zeitraum

von etwa 10 Jahren mit großem Aufwand von klinischen Beobachtungen und experimentellen Versuchen angestellt wurden, so können wir drei Hauptströmungen unschwer unterscheiden.

Zunächst scheiden die Untersuchungen, welche die auch klinisch und pathologisch-anatomisch von der bazillären Dysenterie zu unterscheidende Amöbenenteritis betreffen, aus.

In der überwiegenden Mehrzahl der Arbeiten klingt mehr oder weniger deutlich durch, daß man die in Mitteleuropa herrschende epidemische und endemische Dysenterie von der in heißen Klimaten einheimischen Tropendysenterie zu differenzieren habe. Die einen Autoren glaubten in einem bestimmten Mikroben den Erreger der Dysenterie gefunden zu haben; so wurde einer Reihe von differenten Mikroorganismen die die Infektion verursachende Rolle zugesprochen. Andere Untersucher wieder sahen in dem B. coli oder in Coli nahestehenden Arten die Ursache der Dysenterie. Und eine dritte Gruppe von Forschern erkannte die Ursache der Ruhr nicht in der Einwirkung eines einzelnen Parasiten, sondern in dem Zusammenwirken mehrerer, differenter Keime.

Bei der bazillären Dysenterie haben wir aber, dank den grundlegenden Arbeiten Shigas und Kruses, das abgeschlossene, einheitliche, durch einen absolut spezifischen Erreger verursachte Bild einer Infektionskrankheit zu erkennen.

Die Idee, daß der spezifische Erreger der bazillären Dysenterie der Coli-Typhusgruppe angehören müsse, war in den Forschungen Cellis, in der Arbeit von Escherich vornehmlich mit größter Wahrscheinlichkeit ausgesprochen. Shiga war es erst vergönnt, zuerst diese Idee in der Entdeckung eines spezifischen Bazillus im Jahre 1898 zu realisieren. In Deutschland gelang es Kruse, denselben Bazillus als spezifischen Erreger der in Westdeutschland grassierenden Dysenterieepidemie zu erkennen, so daß wir beiden Forschern den gleichen Anteil an der Entdeckung des echten Dysenterieerregers zuerkennen müssen.

Shiga fand bei seinen Untersuchungen in Japan ein außerordentlich reiches Material vor. Seit 30 Jahren durchzog fast alle Provinzen Japans alljährlich vom Juni bis etwa Dezember diese verheerende Seuche, an der ungefähr 24% der Erkrankten zugrunde gingen.

In sehr sorgfältigen und planmäßig angelegten Untersuchungen

gelang es Shiga bei 36 Fällen, die er in den Kreis seiner Beobachtungen in Tokyo zog, aus den Dejektionen der Kranken und aus der Darmwand Gestorbener eine spezifische Bakterienart rein zu züchten.

Morphologisch charakterisierte sich dieser Mikroorganismus als ein kurzes, coliähnliches Stäbchen mit abgerundeten Ecken, das gewöhnlich einzeln, seltener paarweise auftrat und eine mäßige Eigenbewegung zeigte. Geißeln konnten von ihm zunächst nicht nachgewiesen werden. Der Bazillus war fakultativ anaërob, zeigte keine Sporenbildung, verflüssigte Gelatine nicht und wurde nach Gram entfärbt.

Sein kulturelles Verhalten kennzeichnete sich auf Gelatineplatten als kleine, runde Pünktchen, die bei schwacher Vergrößerung leicht gelblich und fein granuliert aussahen. Nach mehreren Tagen nahmen diese Kolonien an Ausdehnung zu, der mittlere Teil erschien bei schwacher Vergrößerung dunkler, die äußere Zone war heller gekörnt. In Gelatinestichkulturen entwickelte sich längs des Impfstichs ein weißlicher, gleichmäßiger Strang.

Auf Agar ergab sich im allgemeinen ein schwächeres Wachstum als bei den meisten Coliarten; feuchte, bläuliche, hell durchsichtige Kolonien wurden konstatiert. Nach etwa 2 Tagen bildete sich eine mittlere, dunkle und eine periphere, hellere, scharf konturierte Zone. Auf Glyzerinagar war das Wachstum etwas schlechter als auf einfachem Agar.

In Traubenzuckeragar bildeten sich keine Gasblasen.

Auf Kartoffeln entstanden nach 24 Stunden bei 37° C. äußerlich kaum sichtbare Veränderungen, genauer betrachtet sah man eine beinahe gleichmäßige, weißlich glänzende Beschaffenheit der Oberfläche. Nach 2 Tagen bildete sich ein gelbbräunliches, glänzendes Häutchen; in 1 Woche bräunliche, moosartige Beläge.

In Bouillon war nach 24 Stunden eine gleichmäßige Trübung mit mäßigem Bodensatz zu sehen, keine Indolreaktion, keine Häutchenbildung trat auf. Ebenso gaben Peptonwasserkulturen keine Indolreaktion.

Kulturen in Lackmusmolke ergaben nur eine schwache Säurebildung. In Milchzucker-Lackmuspeptonwasser trat erst nach 2 Tagen rötliche Färbung auf. Milch wurde nicht zur Gerinnung gebracht. — Am geeignetsten für Züchtungsversuche erwiesen sich Shiga alkalische Agarnährböden; aus den blutig-schleimigen Diarrhoeen wurde der Bazillus fast in Reinkultur gezüchtet.

Interessant ist bei den Züchtungsversuchen, daß Shiga unter 34 Fällen 5mal außerdem Amöben konstatieren konnte. Neben diesem spezifischen, konstant vorkommenden Bazillus fanden sich nur wenige Kolonien von Colibazillen, Streptokokken und Diplokokken. Erst wenn die Stühle eitrige und danach fäkulente Beschaffenheit bekamen, nahmen auch die übrigen Bakterienarten an Zahl immer mehr zu, während der Dysenteriebazillus nur sehr schwer herauszuzüchten war.

Es gelang Shiga so, aus dysenterischen Stühlen über 10 Arten von Bakterien rein zu züchten; aber außer dem Bac. dysenteriae kam keine Art beständig vor.

In den Stühlen von mehreren gesunden Personen, in 4 Fällen von Typhus, 5 von Enteritis, 2 von tuberkulösen Diarrhoen, einem Fall von Kakke wurde dieser Mikroorganismus nicht gefunden. Im Abheilungsprozeß der Dysenterie war es schwer oder kaum möglich, den Bac. dysenteriae aus den fäkulenten Entleerungen zu züchten; nach Shigas Ansicht sollte die hohe Virulenz und höhere agglutinierende Wirkung des Bazillus später mit der Besserung der Krankheitssymptome stark abnehmen.

Aus der Darmwand Gestorbener ließen sich bei frischen Prozessen Dysenteriebazillen fast in Reinkultur gewinnen, während in der oberflächlichen Darmwandschicht älterer Prozesse die Überwucherung von Bact. coli oder anderen Bakterien keine reinen Züchtungsresultate mehr ergab; in einem chronischen Erkrankungsfall wurden dementsprechend nur sehr spärliche Dysenteriebazillen gezüchtet.

Über die Agglutinationsfähigkeit des Serums Ruhrkranker berichtete Shiga in einem weiteren Abschnitt. Unter 25 Fällen erhielt er stets, allerdings quantitativ verschieden starke, deutliche Reaktion.

Dagegen fiel bei 11 Gesunden, in 3 Typhusfällen, in einem Fall von chronischem Darmkatarrh, in 3 Kakkefällen die Widalsche Reaktion negativ aus.

Die Serumarten verschiedener Tiere (Kalb, Ziege, Kaninchen, Maus, Meerschweinchen, Katze, Huhn, Taube) agglutinierten den Bazillus ebensowenig wie verschiedene Immunsera. (Typhus-, Cholera-, Tetanus-, Diphtherie-, Tuberkuloseserum).

Harn und Milch von Dysenteriekranken ergab keine positiven Agglutinationsresultate.

Neben diesem für Ruhr absolut spezifischem Mikroorganismus fand Shiga

noch einen anderen Bazillus, der mit dem Serum Dysenteriekranker zur Agglutination gebracht werden konnte. Morphologisch und kulturell zeigte dieser Bazillus folgende Eigenschaften: Er war schlanker wie der echte Dysenterieerreger, zeigte lebhafte Eigenbewegung, wurde nach Gram entfärbt, verflüssigte Gelatine nicht. In Traubenzuckeragar entstand starke Gasbildung. Milch wurde nach 48 Stunden zur festen Gerinnung gebracht. In Peptonwasserkulturen war die Indolreaktion deutlich; Milchmolken wurden schon nach einem Tage rötlich. Auf Kartoffeln bildeten sich nach 24 Stunden graubräunliche, schmutzige, dicke Beläge.

Diese Bazillen erwiesen sich Meerschweinchen gegenüber stärker toxisch als die echten Dysenteriebazillen; 200—300 g schwere Tiere starben nach Impfung mit 1 Öse dieser Bazillenart innerhalb von 12—24 Stunden.

Dennoch hatten diese Bazillen keine ätiologische Bedeutung für die Dysenterie; denn einmal traten sie nur äußerst selten in Erscheinung und konnten nur recht spärlich und niemals beständig in den Entleerungen konstatiert werden, endlich wurden sie sowohl von dem Serum Gesunder wie von Dysenterieserum agglutiniert, was auch bei einzelnen Coliarten beobachtet werden konnte.

Bei seinen Tierexperimenten konnte Shiga (Experimente an Mäusen, Kaninchen, Haushühnern, Tauben, Hunden, Meerschweinchen) weder mit den Dysenteriedejektionen noch mit Reinkulturen seiner Bazillen die ähnlichen Veränderungen im Darm wie bei der menschlichen Dysenterie erzeugen. Höchstens fand er Hyperaemien und Hämorrhagien in der Darmschleimhaut bei Meerschweinchen (durch intraperitoneale Injektionen der Reinkultur) und bei Hunden und Katzen (durch Einführung in den Magen).

Mit diesen Untersuchungen und experimentellen Ergebnissen war ein einheitlicher Erreger für die epidemische Dysenterie konstatiert.

Der allgemeinen, unbestrittenen Annahme dieses Mikroorganismus als spezifischen Ruhrerregers standen jedoch zunächst noch einige Schwierigkeiten im Wege, die zu literarischen Befehdungen Anlaß gaben.

Zunächst war für die in Japan einheimische bazilläre Dysenterie der 6 Jahre zuvor von Ogata gezüchtete, coliähnliche Bazillus bei der Konkurrenz um den spezifischen Ruhrbazillus auszuscheiden, zumal dieser Keim von Shiga und anderen Forschern bei der Ruhr nicht mehr konstatiert werden konnte. Außerdem differenzierte er sich genügend von dem Shigaschen Bazillus, der nach dessen Beschreibung gewisse typische Kennzeichen in kultureller und morphologischer Hinsicht besaß. Der Ogatasche Bazillus war nach Gram färbbar und verflüssigte Gelatine, was bei dem Shigaschen Bazillus nicht gefunden wurde.

In weitere Konkurrenz trat auch das von Celli in Italien entdeckte Bact. coli dysentericum mit dem Shigaschen Erreger.

Aber in der Qualität dieses Bazillus, in Traubenzuckeragar, wenn auch erst relativ spät — nach 48 Stunden — Gasblasen zu bilden, lag schon ein wichtiges kulturelles Unterscheidungsmerkmal.

Die Toxinversuche Cellis können ferner absolut nicht als beweisend für die Spezifität seines Bazillus angesehen werden. Erscheint es überhaupt schon an und für sich gewagt, weitgehende Schlüsse von der Toxinwirkung auf die Bazillenart selbst zu machen, so war in der Erzeugung typisch erscheinender Dysenterie durch dies Toxin Cellis kein gültiger Beweis für die Spezifität seines Erregers als echten Ruhrbazillus erbracht, da schon früher von zahlreichen Forschern mit den verschiedensten Amöben und Bakterienarten ruhrähnliche Symptome hervorgebracht waren. Agglutinationsversuche, welche bei Benutzung eines hochwertigen Tierimmunserums zu brauchbaren Schlüssen hätten führen können, wurden von Celli zunächst nicht erwähnt.

Kruse hatte zuerst mit Pasquale zusammen in Egypten 1892 Studien über die Amöbenenteritis unternommen, die zu keinem endgültigen Ergebnis über die primäre und spezifische Ursache dieser Dysenterieform führten. Danach führten ihn in der zweiten Hälfte der 90er Jahre wiederholte Exkursionen in die rheinisch-westfälischen Industriebezirke, in denen zu dieser Zeit die Ruhr mit hartnäckiger Ausdauer und allmählich zunehmender Ausdehnung grassierte. In der kleinen Fabrikstadt Laar bei Ruhrort gelang es ihm im Jahre 1900 bei einer dort ausgebrochenen Epidemie einen spezifischen Erreger als typischen Ruhrbazillus zu agnoszieren.

Naturgemäß mußten sich die ersten Untersuchungen auf Amöbennachweise in den Dejektionen Ruhrkranker lenken; jedoch wurden — abgesehen von einem einzigen Fall — niemals diese Protozoen in den Stühlen gefunden.

Dagegen gelang es Kruse in gefärbten Stuhlpräparaten, indem die eitrigen Klümpchen aus dem glasigen Schleim der Ruhrstühle ausgestrichen und mit Methylenblau gefärbt wurden, eine charakteristische, sofort ins Auge fallende Bakterienart zu isolieren. Kulturelle Versuche bestätigten die Annahme, daß in den gefundenen plumpen Stäbchen die echten Ruhrerreger konstatiert waren.

Auf Gelatineplatten erhielt er zarte, weinblattartige Kolonien, die, wenn aus möglichst frischen Dejektionen gezüchtet, fast als Reinkulturen einer Bazillenart imponierten. Als wichtigstes Unterschei-

dungsmerkmal von Colibazillen wurde der Gärungsversuch hinzugezogen, der wie beim Typhusbazillus keine Gasbildung in Traubenzuckeragar erwies. In den übrigen Züchtungsversuchen war ferner eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Bac. typhi zu finden. Von letzterem aber zeichnete sich der Dysenterieerreger morphologisch durch seine größere Plumpheit und vor allem durch seine Unbeweglichkeit im hängenden Tropfen aus. Tierversuche, an Katzen, Meerschweinchen und einigen Affen unternommen, fielen sämtlich negativ aus. Dagegen ergaben Agglutinationsversuche mit Rekonvaleszentenserum und dem Serum Ruhrkranker positive Resultate, so daß an der Spezifität dieses Bazillus nicht mehr zu zweifeln war. Negativ ausfallende Kontrollversuche mit dem Serum Gesunder und mit anderen Darmbakterien erhärteten diese serodiagnostischen Untersuchungen.

In seiner zweiten, eingehenderen Publikation über die bazilläre Dysenterie bietet Kruse nähere Erläuterungen und wertvolle Nachprüfungen seiner ersten Ergebnisse bei der Laarer Dysenterieepidemie. Auch in den vereinzelten, der Hauptepidemie in Laar nachfolgenden Ruhrfällen gelang es ihm, denselben Erreger aus den Faeces zu isolieren; eine Bestätigung dieser Untersuchungen erhielt er wie Czaplewski aus den Züchtungsversuchen der im Spätsommer und Herbst 1900 in Barmen herrschenden Dysenterieepidemie.

In weiteren, sich über 50 Fälle erstreckenden Untersuchungen von Sera gesunder Personen gelang es nicht, ein in einer Verdünnung von 1: 50 wirksames, agglutinierendes Serum zu erhalten. Kruse ist der Ansicht, daß die Serumreaktion bei Dysenterie konstanter als bei Typhus auftritt und viele Monate nach Ablauf der Erkrankung bestehen bleibt.

Eine weitere Bestätigung seiner Befunde erhielt er durch zwei in Holland 1899 und 1900 ausgebrochene Ruhrepidemien. Der von Spronck aus den Dejektionen isolierte Bazillus erwies sich als identisch mit seinem Stamm.

Bereits in der Arbeit Kruses vom Jahre 1901 tritt ein schärferer Gegensatz zwischen der Beschreibung, die Shiga von seinem Dysenteriebazillus in Japan gab, und der von Kruse in Deutschland gefundenen Bazillenart hervor.

Nach der ursprünglichen Shigaschen Publikation war Kruse in der Tat berechtigt, an einen von seinem Dysenteriebazillus diffe-

renten Mikroorganismus zu denken; denn Shiga schilderte — von geringfügigeren Differenzen abgesehen — seinen Bazillus als beweglich, während Kruse seinem Stamm jede Beweglichkeit absprach.

Die Auffindung eines ähnlichen Bazillus durch S. Flexner während einer Ruhrepidemie auf den Philippinen im Jahre 1899 konnte zunächst zwischen beiden Gegensätzen vermitteln. Die Flexnersche und Shigasche Beschreibung stimmen im wesentlichen überein; der einzige Unterschied zwischen beiden Stämmen lag in einer Wachstumsdifferenz, indem Shigas Bazillen nicht die charakteristischen, oberflächlichen Kolonien bildeten, die Flexner bei seinem Stamm fand. Gleichzeitig mit Flexner beschrieb Strong einen Ruhrbazillus, der nur in wenigen Merkmalen Differenzen von Flexnerschen und von Shiga-Kruseschen Erregern aufwies. Kruse selbst entdeckte noch in den Stühlen paralytischer Geisteskranker Ruhrkeime, die er als Pseudodysenteriebazillen bezeichnete, da er in der Erkrankung keine echte Ruhr zunächst erkannte. Diese Bezeichnung „Bazillus der Pseudodysenterie der Irren" hat Kruse neuerdings aufgegeben, seitdem er selbst wie Hiss und Russel, Lentz, Shiga, Ohno u. a. diesen Erreger auch bei Dysenteriekranken außerhalb der Irrenanstalten fand und andererseits Eyre, ebenso wie schon früher gelegentlich Kruse, den Shiga-Kruse-Typus, Vaillard und Dopter, McWecney, sowie Aveline, Boykott und Macdonald den Flexner-Typus bei dysenteriekranken Irren nachgewiesen haben.

Außer Flexner und Strong beschrieben Hiss und Russel eine weitere Abart des Dysenteriebazillus, den sie als „Bac. dysenteriae Y" bezeichneten. Nach Dopter, Liefmann und Nieter erwies sich dieser Y-Bazillus als identisch mit dem Bazillus der Pseudodysenterie der Irren.

Zwischen dem Kruseschen und Flexnerschen Stamm ergaben sich, wie die früheren Arbeiten Kruses und Flexners schon ergaben, einige Differenzen: Nach Kruses Züchtungsversuchen und Beobachtungen war Flexners Stäbchen schlanker, also typhusähnlicher als sein eigener Stamm; außerdem nahm Flexner an, daß sein Bazillus in geringem Grade Beweglichkeit besäße (moderate motility), gab jedoch zu, daß diese Beweglichkeit bei Überimpfung auf andere Nährböden verloren ginge. Auf Kartoffeln erzielte Flexner

— nach Kruses Ansicht infolge der geringen Wachstumskraft dieses Bazillus — nur spärliche Kolonien, während Kruses Stamm eine deutliche, gelbe Wucherung längs des Strichs bildete. Endlich war nach Kruses Agglutinationsversuchen mit dem Flexnerschen Bazillus nicht die typische Häufchenbildung der Bakterien zu erkennen, sondern nach einer mehrstündigen Beobachtungsdauer erfolgte die Agglutination in der von M. Pfaundler näher beschriebenen fadenförmigen Reaktionsform, die Kruse bei der Agglutination seines Bazillus viel seltener zu Gesicht kam.

Kruse war nach allem zunächst geneigt, Flexners Ruhrbazillus und seinen eigenen Stamm als Spielart einer und derselben Spezies zu bezeichnen.

Im Verlauf weiterer Untersuchungen hat sich dann herausgestellt, daß der von Flexner in Nordamerika entdeckte Ruhrerreger identisch mit dem Shiga-Kruseschen Bazillus ist, während das von Flexner auf den Philippinen gefundene Stäbchen differente Eigenschaften aufweist.

Bei dem Streit um die Priorität der Entdeckung des Dysenteriebazillus zwischen Kruse und Shiga erscheint es jedenfalls gerechtfertigt, wenn von Kruse eine Beweglichkeit der Ruhrbazillen, die Shiga ursprünglich annahm, scharf negiert wurde.

Eine auf Kochs Veranlassung zusammengetretene Kommission, die Beobachtungen und Untersuchungen über die bazilläre Dysenterie anstellen sollte, war der Ansicht, daß eine lebhafte Molekularbewegung der einzelnen Ruhrstämme (Kruse, Shiga, Flexner, Döberitzer Stämme) zu konstatieren sei.

Lentz kam nach seinen Prüfungen zu dem Urteil, daß die Ruhrbazillen unbeweglich seien, jedoch lebhafte Molekularbewegung zeigten. v. Drigalski endlich drückte sich ähnlich aus, allerdings mit der für Shiga günstiger klingenden Erklärung, daß auf den ersten Blick diese Bazillen als schwach beweglich erscheinen könnten.

Bei längerer Beobachtung verschiedener echter Ruhrstämme muß man jedoch Kruse unumwunden recht geben; von einer Beweglichkeit der echten Ruhrbakterien, einer direkten Ortsveränderung ist niemals eine Andeutung zu entdecken.

Eine weitere Differenz in der Beschreibung der Stämme „Shiga“ und „Kruse“ fand sich darin, daß nach Shiga die oberflächlichen

und tiefliegenden Gelatinekolonien fast gleich beschaffen waren, während Kruse angab, daß die tiefliegenden Kolonien uncharakteristisch, die oberflächlichen dagegen entsprechenden Typhuskolonien typisch ähnlich sahen.

Die oben erwähnte Kommission zur Prüfung der Dysenteriefrage vermochte jedoch das gleiche verschiedene Wachstum bei zwei in Döberitz gezüchteten Stämmen zu konstatieren.

Präzisere Agglutinationsversuche, genaue pathologisch-anatomische Beschreibungen finden sich weiter in der Kruse schen Publikation vor.

Sehr wenig gerechtfertigt erscheint der Versuch Shigas, gegen Kruse den persönlichen Vorwurf einer bloßen Nachuntersuchung der von ihm im Jahre 1897 unternommenen systematischen Ruhrforschung zu erheben.

Kruses Untersuchungen über die Dysenterie erstreckten sich nach seinen eigenen Angaben über einen weit größeren Zeitraum als die Shiga schen Studien und waren mit größeren Schwierigkeiten verknüpft.

Die konsequenten Forschungen Kruses über einen einheitlichen Ruhrerreger führten endlich zur Entdeckung der Bazillen in Deutschland, die nach sorgfältiger Abwägung aller Momente Kruse unbedingt zuzuschreiben ist, während Shiga das Glück hatte, in dem staatlichen bakteriologischen Institut zu Tokyo als Erster die nach ihm ebenfalls benannten Mikroorganismen bei der bazillären Dysenterie zu finden und genauer zu studieren.

Inwieweit allerdings die von Kruse als Pseudodysenterie bezeichneten Stämme bei den einzelnen Untersuchungen und Nachprüfungen mit differenten Bazillen eine Rolle gespielt haben, läßt sich heute nicht recht entscheiden. Das Verdienst, auf das Vorkommen von „Pseudodysenteriebazillen" hingewiesen zu haben, gebührt unbestritten Kruse, der diese Ruhrerreger bei der von ihm beschriebenen Pseudodysenterie in Irrenanstalten nachwies.

Ein anderer Einwand Kruses gegen die Priorität Shigas entzieht sich jedoch der Nachforschung. Kruse war der Ansicht, daß der unter dem Namen Shigas nach Europa gebrachte Stamm gar nicht von Shiga selbst gefunden wurde. Nach Kruses Angabe ist dieser Stamm Shiga nicht direkt nach Europa gebracht worden, sondern auf einem Umweg über Amerika, so daß es nicht ausgeschlossen schien, daß dieser Shiga stamm in Amerika

mit einem echten Ruhrstamm (Flexner-New Haven) verwechselt wurde, und daß Shiga ursprünglich einen Pseudoruhrstamm bei seinen Versuchen herausgezüchtet hat.

Die Arbeiten Cellis und seiner Mitarbeiter, Valenti und Valagussa, über das von Celli 1896 bei ruhrkranken Individuen entdeckte Bact. coli dysentericum sind einerseits zu wenig präzise, um Ansprüche auf die Priorität der Entdeckung des Dysenteriebazillus erheben zu können, andererseits fehlen in den frühesten dieser Beschreibungen die Hauptmerkmale, welche den echten Dysenteriebazillus als einen mit typischen, konstanten Eigenschaften versehenen Mikroorganismus charakterisieren.

Gerade auf die differential-diagnostischen Merkmale, auf die Celli nach seinen Arbeiten, ähnlich manchen französischen Bakteriologen, weniger Wert zu legen schien, mußte bei den Studien über die Ruhrätiologie der größte Wert gelegt werden.

Ähnlich sind die Prioritätsansprüche Chantemesse's und Widal's zu beurteilen, die schon 1888 den Mikroben der Dysenterie entdeckt zu haben vorgaben.

Die unvollständige, uncharakteristische Beschreibung — die Agglutinationsreaktion konnte damals noch nicht zur Klärung der Frage herangezogen werden — die Angabe der Züchtung ihres Bazillus aus den inneren Organen eines in den Tropen an Ruhr verstorbenen Individuums und die Behauptung, daß ihr Bazillus eine „sehr geringe Beweglichkeit" besitze, sprechen jedenfalls nicht für eine Identität ihres Mikroorganismus mit dem echten Dysenteriebazillus. Ebensowenig Anerkennung verdienten die Beobachtungen Grigorieffs, der in 10 Dysenteriefällen Bazillen züchtete, die er für identisch mit dem Chantemesse-Widalschen Bakterium hielt.

Erst durch neuerliche Mitteilungen von Vaillard und Dopter wurden die Befunde von Chantemesse und Widal, wie die Nachprüfungen Grigorieffs in ein anderes Licht gerückt.

Vaillard und Dopter gelang es, die von Chantemesse und Widal gefundenen Bazillen mit Shiga-Kruse-Stämmen, wie mit von Pariser Ruhrkranken frisch gezüchteten Keimen zu identifizieren. Dennoch dürfte eine Änderung in der Nomenklatur unangemessen sein, da wir alle Untersuchungen, denen wir unsere heutigen Kenntnisse über die Ruhrbazillen verdanken, nur Shiga und Kruse zuzuschreiben haben.

Nach der Shiga-Kruseschen Entdeckung folgten eine eine Reihe von Untersuchungen, die in verschiedenen Ländern, meist der gemäßigten Zone, die Spezifität des Shiga-Kruseschen Bazillus bestätigen, jedoch auch die anderen Typen des Ruhrbazillus wiederholt nachwiesen.

Die bazilläre Ruhr ist nicht lediglich auf die nördliche, gemäßigte Zone beschränkt, zahlreiche Untersuchungen erwiesen, daß sie über die ganze Erde verbreitet ist. So fanden Di Donna den Shiga-Kruse-Bazillus in Süditalien, Negri und Pane den gleichen Keim in der Provinz Pavia, P. Th. Müller in Steiermark, Nicolle und Cathoire in Tunis, Castellani in Uganda (Zentralafrika) und auf Ceylon, Rogers in Indien, Strong auf den Philippinen, Rosenthal in Moskau, Grijns in Niederländisch-Indien, Bofinger in Südwestafrika und Birt in Kapland.

Der Flexnersche Typus wurde zunächst auf den Philippinen entdeckt, dann von Vedder und Duval, von Gay u. a. auch in Nordamerika gefunden, von Morgenroth in China nachgewiesen, von Schütze in Ostasien, in Japan von Shiga und Ohno, von Dörr, Leiner und Gioseffi in Österreich, von Dopter und Sicre, Braun, Roussel und Jos, sowie Auché in Frankreich.

Den Typus Y, der zunächst von Kruse, dann von Hiss und Russel und von Duval beschrieben wurde, fanden Lentz, Liefmann und Nieter auch in Deutschland, Shiga und Ohno in Japan, Strong auf den Philippinen, sowie Baermann und Schüffner auf Sumatra.

Selten wurde der Typus Strong bisher nachgewiesen; außer von Strong selbst nur noch von Shiga und Ohno in Japan und von Knox und Shorer in Nordamerika.

In manchen Gegenden kommen auch zwei oder mehrere Typen der Ruhrbazillen nebeneinander vor. Hieraus erklären sich die in allerdings seltenen Fällen erhobenen Befunde von Mischinfektionen mit zwei oder gar mehreren verschiedenen Typen der Ruhrerreger.

Kurz nach dem Kruseschen Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Aachen erschien eine kurze Publikation von Deyke, der angab, schon 2 Jahre früher einen Bazillus bei Ruhrerkrankungen in Konstantinopel gefunden zu haben, den er für den spezifischen Erreger hielt. Aus den Darmentleerungen Dysenterischer, wie aus der Darmwand und den Abdominalorganen konnte Deyke konstant und in überwiegender Menge diesen Bazillus in Reinkultur züchten, der augenscheinlich der

Coliklasse angehörte und morphologisch, tinktoriell und kulturell am besten als typhusähnlich zu bezeichnen war.

Bei seinen Versuchen, die Pathogenität des Bazillus näher zu studieren, erwies sich die Katze als Versuchstier par excellence. Mit dem Futter zugleich eingeführte virulente Reinkulturen riefen so fast konstant meist in ein bis drei Tagen unter blutigeitrigen Diarrhoen und enormer Abmagerung den Tod der Tiere hervor. Die Sektion ergab kleienförmige Verschorfung der Dickdarmmukose auf der Höhe der Falten, daneben flächenhafte Petechien, resp. Erosionen, oberflächliche, seichte Ulzerationen und entzündliche Injektion und Aufquellung der übrigen Dickdarmschleimhaut. Die Dünndarmschleimhaut erwies sicht sets intakt. Aus dem Dünndarminhalt, Herzblut, Milz, Darmwand und Leber ließ sich ohne Mühe dieselbe Bazillenart isolieren.

Bisweilen will Deyke auch eine tötliche Infektion durch Einspritzung des Virus ins rectum gelungen sein. Amöben konnte er weder bei Katzen noch Menschen konstatieren. Histologisch erhielt er bei Katzen die analogen mikroskopischen Befunde wie bei der Dysenterie des Menschen.

Nach dieser kurzgefaßten Mitteilung kann jedoch Deyke nicht die Priorität der Entdeckung des Dysenterieerregers beanspruchen, zumal auch seine Publikation später als die Kruse sche Mitteilung erschien.

Die viel zu knappen Angaben ergaben zudem kein deutliches Bild von seinem Bazillus; die positiven Impfversuche lassen außerdem erkennen, daß es sich eher um eine Coliart in seinem Falle handelte, da der echte Ruhrbazillus sowohl nach Shigas wie Kruses Angaben keine der menschlichen Ruhr typischen Darmveränderungen und Erscheinungen hervorruft.

Außer dem von Shiga und Kruse entdeckten Ruhrerreger sehen wir das klinische und pathologische Bild der bazillären Dysenterie noch durch verwandte Typen, den Flexnerschen Stamm, den Y-Typus und den Strongschen Stamm verursacht. Es erscheint da nicht gerechtfertigt, nur den Shiga-Kruseschen Stamm als den echten Dysenterieerreger anzusehen und ihn den übrigen Typen, die man als Pseudodysenterieen oder Paradysenterieen bezeichnen wollte, gegenüber zu stellen.

Sichergestellt ist, daß kulturell und serodiagnostisch sich die Shiga-Kruse-Dysenterieformen von den übrigen Abarten differenzieren lassen. Häufiger verlaufen zudem die durch Shiga-Kruse-Bazillen verursachten Dysenterieen unter klinisch schwereren Symptomen. Und endlich wissen wir, daß der Shiga-Kruseerreger sich durch die Bildung kräftig wirksamer toxischer Substanzen von den anderen Spielarten leicht trennen läßt.

Nachdem das Problem der Dysenterieätiologie eine befriedigende Lösung gefunden hatte, wandten sich die weiteren Untersuchungen der Frage nach dem Ruhrgift zu. Wie nach der Entdeckung des spezifischen Erregers einer jeden Infektion sich das hauptsächlichste Interesse auf die Vorgänge der Immunität konzentrierte, so suchte man auch bei der Bazillenruhr nach spezifischen Giften, die

zur Darstellung eines therapeutisch wirksamen Heilserums führen sollten. Die ersten Untersuchungen über die Gifte der Ruhrbazillen ermutigten nicht zur praktischen Verwertung der gewonnenen Resultate. Kruse machte zunächst die kurze Mitteilung, daß von dem Dysenteriebazillus keine besonders kräftigen Gifte gebildet wurden; seiner Ansicht schlossen sich Conradi wie Vaillard und Dopter an.

Eine ätiologische Behandlung der Ruhr hatte vorher schon Shiga als erster versucht. Durch Injektion von Dysenteriebazillen bei Pferden stellte er ein Serum her, das in Dosen von 10—20 ccm ein- oder mehrmal ruhrkranken Menschen subkutan injiziert, die Mortalität bei 300 schweren Ruhrfällen auf ca. 7% herabdrückte, während von 200 rein medikamentös behandelten Kranken 22% starben. Die Ursache der Wirkung dieses Serums suchte Shiga in seiner hohen bakteriziden Fähigkeit, und er führte den günstigen Effekt der Serumtherapie ruhrkranker Menschen auf eine antiinfektiöse Wirkung des Ruhrserums zurück.

Die gleichen Versuche, dieselben Erfolge hatte Kruse zu verzeichnen. Ein von Pferden und Eseln durch Vorbehandlung mit Ruhrkultur gewonnenes Serum drückte die Mortalität von 11 auf 5% herab. Bei beiden Autoren finden wir jedoch nicht die Möglichkeit erwähnt, daß die Ruhrbazillen auch Toxinbildner sein können und daß das Serum durch seinen Antitoxingehalt den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen imstande wäre.

Erst von Rosenthal und von Todd wurde zuerst auf die toxische Wirkung der Ruhrbouillonfiltrate und auf die Gewinnung von antitoxischem Serum hingewiesen. Danach wurde die Toxinfrage bei der bazillären Dysenterie besonders von Kraus und Dörr studiert, die zu dem Resultat kamen, daß der Shiga-Krusesche Bazillus echte Toxine nach der Art des Diphtheriebazillus produziere. Durch Immunisation mit diesen Toxinen gelang es beiden Forschern, ein giftneutralisierendes Serum darzustellen, das auch bei ruhrkranken Menschen verwandt, günstige Heilresultate zeitigte. Von Lüdke wurden die Untersuchungen von Kraus und Dorr im wesentlichen bestätigt, jedoch darauf hingewiesen, daß dem Serum der mit Dysenteriegift behandelten Tiere wohl eine gewisse antitoxische Kraft innewohnt, die allerdings nicht der antitoxischen Fähigkeit des Serums mit Diphtherie- oder Tetanustoxin behandelter Tiere entspricht.

Durch die Untersuchungen von Kraus und Dörr wurde

weiterhin der Nachweis erbracht, daß die Ruhrinfektion beim Menschen eine Toxikose darstellt, die viele Analogieen mit anderen toxischen Affektionen bakterieller Natur, z. B. der Diphtherie, bietet.

Die epidemiologischen Studien bei der Bazillenruhr förderten im wesentlichen die wertvollen Untersuchungen von Borntraeger, Schmiedecke, Pfuhl und Drigalski, Conradi und Kriege. Bedeutungsvoll war hier die Feststellung, daß der ruhrkranke Mensch, vornehmlich der Leichtkranke, der Rekonvaleszent und der Bazillenträger, hauptsächlich zur Infektion und Weiterverbreitung der Seuche beiträgt. Die Verbreitung der Ruhr durch Kontaktinfektion ist die bei weitem vorherrschende, während die Verbreitung durch Wasser z. B. ein relativ seltenes Vorkommnis ist.

II. Bakteriologie der Bazillenruhr.

Die bakteriologische Diagnostik ist dank den Forschungen der letzten drei Jahrzehnte in einer Weise gefördert worden, daß die exakte Diagnostizierung eines Infektionserregers kaum noch mit einem Mangel an geeigneten Untersuchungsmethoden oder mit technischen Unvollkommenheiten zu kämpfen hat. Die verschiedensten Anreicherungsverfahren zum Nachweis der Bakterien im Stuhl, im Urin wurden angegeben; die Züchtung der Bazillen aus dem Blut ergab klinisch wertvolle Resultate; mit differenten Farbstoffen versetzte Nährböden wurden zur Differenzierung der aufgegangenen Kolonien verwandt. Schließlich traten die biologischen Untersuchungsmethoden, vornehmlich der P f e i f f e r sche Versuch und die A g g l u t i n a t i o n s reaktion, in erfolgreichen Wettbewerb mit dem kulturellen Züchtungsverfahren.

Unter den Mikroben, die bei der Prüfung bazillenhaltigen Materials in k l i n i s c h sicheren Ruhrfällen differential-diagnostisch in Betracht kommen, verdienen die B a k t e r i e n d e r T y p h u s - C o l i g r u p p e eine spezielle Berücksichtigung. Gerade die morphologischen und kulturellen Unterschiede, die zwischen diesen einzelnen Bakterienarten bestehen, führten die Entdecker des Bac. dysenteriae zu der Annahme eines spezifischen Erregers der Ruhr.

Schon in den ätiologischen Forschungen v o r der Entdeckung des Ruhrerregers waren coliähnliche Bakterien als Ursache der Ruhr mit mehr oder weniger Bestimmtheit von den einzelnen Untersuchern bezeichnet worden. Die Ausnutzung günstigen Untersuchungsmaterials, die Verarbeitung der schleimig-eitrigen Partikel frisch entleerter Ruhr-

stühle, war, wie dies aus den Ausführungen Kruses deutlich hervorgeht, von besonderer Bedeutung.

Daß sich bei den ersten bakteriologischen Untersuchungen über den Ruhrerreger zunächst einige Differenzen und Prioritätsstreitigkeiten über den fast zur gleichen Zeit in Japan, Deutschland und Amerika gefundenen Ruhrbazillus geltend machten, kann im Grunde nicht wundernehmen. Einerseits wiesen die Beschreibungen des einen Forschers in gewissen Beziehungen Lücken auf, andererseits war es erklärlich, daß manche Merkmale, welche die morphologische Beschaffenheit und die Wachstumsverhältnisse boten, in oft zu einseitiger, zu Differenzen führender Betonung charakterisiert wurden.

Übersehen wir die bakteriologischen Befunde bis zur Entdeckung des Shiga-Kruseschen Bazillus, so haben wir in der Entwicklungsgeschichte dieses Erregers ein Bild spezialisierter bakteriologischer Forschung vor uns. Der einfachen Annahme, daß die Dysenterie eine bazilläre Darmerkrankung sein müsse, folgten die zahlreichen Mitteilungen über Bakterienbefunde in Ruhrstühlen, die zumeist Coliarten als angebliche Ursachen der Seuche ergaben. Darauf erst gelang es, bei exakter Verwertung aller zu Gebote stehender Untersuchungsmethoden eine bestimmte, spezifische Bakterienart zu isolieren.

Eine weitgehende Übereinstimmung der morphologischen und kulturellen Qualitäten des Ruhrbazillus mit dem Bact. coli ist in den früheren Ausführungen Cellis erkenntlich; doch kann ich mich auf Grund der letzten Arbeiten der Cellischen Schule, vor allem gestützt auf eigene Prüfungen der mir von Celli übersandten Ruhrstämme nicht der Ansicht vollkommen verschließen, daß unter den Cellischen Stämmen späterhin auch echte Dysenterieerreger gewesen sein mögen.

Schon aus der nominellen Bezeichnung, die Celli seinem Dysenteriebazillus, dem Bact. coli-dysentericum, beilegte, ergibt sich, daß dieser Forscher auf die enge Zugehörigkeit seines Bazillus zur Coligruppe besonderen Wert legte. In seinen ersten Publikationen über seinen Ruhrerreger scheint Celli die Ähnlichkeit zwischen Coli- und Dysenteriebazillen noch weit mehr betont zu haben; erst in den letzten Mitteilungen italienischer Ruhrforscher — zum teil vielleicht durch die bakteriologischen Befunde bei anderen Ruhrepidemien angeregt — tritt deutlicher eine schärfere Kontrastierung zwischen den beiden differenten Arten hervor.

In der ersten Publikation Cellis vom Jahre 1896 fehlt die präzise Charakterisierung der von ihm gefundenen Bazillenart.

Drei Jahre später, in einer Veröffentlichung von Celli und Valagussa im Jahre 1899, erfolgte eine exakte Beschreibung dieses Erregers der „italienischen Ruhr"; auch hier wird noch die Betonung der markanten Unterscheidungsmerkmale

gegenüber Bact. coli vermißt: Das Bact. coli-dysentericum sollte beweglich sein, in Traubenzuckeragarnährböden nach 48 Stunden sehr wenig Gasblasen bilden und Milch nach fünftägigem Wachstum schwach koagulieren. Die Agglutinationsversuche, die Celli samt seinen Schülern (abgesehen von der Publikation de Blasis) anstellte, können kaum in Mitbewerb mit den andern angeführten Untersuchungsmethoden treten, da fast ausschließlich Rekonvaleszentenserum zu der diagnostischen Serumprüfung in Anwendung kam und größere Versuchsreihen mit dem hochwertigen Serum der mit Ruhrbazillen infizierten Tiere fehlen.

Auch in den Cellischen Ausführungen vom Jahre 1902 tritt noch merklich das Bestreben zutage, das Bact. coli-dysentericum dem Colibazillus enger anzuschließen; immerhin wird schon versucht, die Eigenschaften dieses Bazillus mit den Qualitäten der von Shiga, Kruse und Flexner genauer präzisierten Stämme in Einklang zu bringen. Die vergleichende Prüfung des Stammes Shiga mit dem Bact. coli-dysentericum ergab nach Cellis Untersuchungstabelle nur Differenzen in der Größe beider Bakterienarten, in dem verschiedenen Wachstum auf Gelatine und Agarnährböden, in der Gasbildung auf Traubenzuckeragar, die sein Bazillus bisweilen zeigte, in der Milchkoagulation, die den Shiga-Kruseschen Bazillus nicht betraf, während Cellis Bazillus nach mehreren Tagen Milch zur Koagulation brachte. In der vergleichenden Betrachtung, die Celli der Aufzählung dieser Differenzen folgen läßt, schwächt er jedoch diese zum Teil geringfügigeren und variablen Unterschiede ab, indem er die Variabilität der morphologischen und kulturellen Eigenschaften eines Bakterium, resp. von Bakterienspielarten, die einer Gruppe angehören, mit besonderem Nachdruck betont und diesen Schwankungen der biologischen Eigenschaften die Schuld beimißt, daß Mißverständnisse und Prioritätsstreitigkeiten entstehen konnten. Er drückt sich nach der Darstellung und Kritik der verschiedenen Eigenschaften seines Bazillus wie des von Shiga beschriebenen Dysenterieerregers so aus: „Wenn man das Bact. Shiga mit meinem Bact. vergleicht, findet man, daß die Unterschiede der morphologischen und biologischen Eigenschaften nicht so bestimmt und unveränderlich sind, als daß man sie als zwei vollkommen verschiedene Bakterien ansehen müsse."

Es entspricht jedoch nicht den Tatsachen, wenn Kruse gewissermaßen der Vorwurf von Celli gemacht wird, Kruse habe seine Bazillen nicht präzisiert genug beschrieben. Wir verdanken vielmehr Kruse eine erschöpfende und ausführliche Beschreibung des echten Dysenterieerregers.

Im weiteren stützte sich Celli auf die Shigaschen vergleichenden Studien der Stämme Shiga, Kruse und Flexner, wobei er die Irrtümer, die diesen Autoren zunächst mit unterliefen, notgedrungen akzeptierte. Er hält sich daher schließlich für berechtigt, seinen Bazillus mit dem Shigaschen, dem Kruseschen und Flexnerschen Stamm zu identifizieren. „Man kann aus alledem schließen, daß die von mir, Shiga, Kruse, Valagussa und Flexner gefundenen Bazillen zu ein und derselben Gruppe gehören, wenn auch jeder in beschränkten Grenzen besondere oder wechselnde Eigenschaften besitzt."

Während Celli selbst die Unterschiede zwischen diesen einzelnen Dysenteriebazillen von geringer Bedeutung erachtet und diese Stämme in einen einheitlichen Mikroorganismus mit variablen Eigenschaften je nach der Provenienz des Bazillus verschmelzen will, versuchte 1904 ein Schüler Cellis, de Blasi, diese Differenzen genauer zu charakterisieren, und es gelang ihm, fünf untersuchte Stämme in drei Abarten einzuteilen: den Cellischen Stamm, den Kruse-Shigaschen Typus und den Flexner-Manilastamm.

Das hauptsächlichste Ergebnis der de Blasischen Untersuchungen ist, daß er dem Cellischen Bazillus eine gleichgeordnete Stellung unter den Dysenterieerregern einräumt. Er stellt den Cellischen Typus als eine Spielart des Mikroorganismus der bazillären Dysenterie hin

der, wenn nicht identisch mit den anderen Dysenteriebazillen, so doch weitgehende Ähnlichkeiten mit diesen besitze.

Damit scheinen die Arbeiten der italienischen Forscher über den Dysenteriebazillus vorläufig abgeschlossen.

Es läßt sich auf Grund der ersten Cellischen Berichte jedenfalls konstatieren, daß Celli nicht den echten Ruhrerreger isoliert hatte. Die Befunde de Blasis würden für die Identität des Cellischen Erregers mit dem Shiga-Kruse-Bazillus sprechen, wenn nicht Milchkoagulation und Gasbildung gegen diese Identifizierung sprächen. Es hat so, trotz der Annäherungsversuche der Cellischen Schule an die Kruseschen Befunde, das Bact. coli-dysentericum sich keine allgemeine Anerkennung verschaffen können. Immerhin ist anzunehmen, daß durch Erreger vom Charakter des Cellischen Stammes ruhrartige Erkrankungen verursacht werden könnten, wie wir etwa die „Flexnerruhr" von der durch Shiga-Krusebazillen hervorgerufenen Ruhr differenzieren müssen. Es läßt sich weiterhin auch nicht absolut abstreiten, ob es sich in solchen Fällen nicht um Sekundärinfektionen gehandelt hat

Die Shigaschen Mitteilungen über den Erreger der bazillären Dysenterie krankten ebenfalls zunächst gegenüber der Kruseschen Veröffentlichung an dem Fehler einer ungenauen und unvollständigen Beschreibung. Den springenden Punkt der Prioritätsansprüche zwischen Kruse und Shiga bildeten die Angaben über die Beweglichkeit des Ruhrbazillus. Zunächst war von Shiga konstatiert worden, daß sein Bazillus eine mäßige Eigenbewegung besitze; in späteren Publikationen mußte Shiga jedoch geradeaus zugestehen, daß sein Bazillus wie der Krusesche Stamm völlig unbeweglich ist und nur lebhafte Molekularbewegung zeigt. Flexner beschrieb zunächst seinen auf den Philippinen gezüchteten Ruhrbazillus als beweglich (moderate motility); der Bazillus sollte jedoch, auf künstliche Nährböden übertragen, seine Beweglichkeit einbüßen.

Eine auf Veranlassung R. Kochs zusammengetretene Kommission, die Beobachtungen und Untersuchungen über die Ruhr anstellte, sprach von einer „lebhaften Molekularbewegung" der in Japan, wie einiger in Deutschland gezüchteter Stämme. v. Drigalski, der an diesen Untersuchungen Anteil nahm, ebenso Lentz, sind der Ansicht, daß selbst geübte Beobachter verführt werden könnten die Ruhrbazillen im ersten Augenblick für beweglich zu halten.

Der Streit über die Beweglichkeit der Ruhrbazillen ist völlig zu Gunsten der Kruseschen Erklärung entschieden; von Kruse wurde von vornherein der von ihm in der rheinisch-westfälischen Ruhrepidemie vom Jahre 1899 gezüchtete Ruhrbazillus als unbeweglich geschildert. Auch die Kruse von Flexner übersandten Stämme waren nach Kruses Prüfung völlig unbeweglich. Ferner erklärte Spronck, der in zwei im Jahre 1899 in Südholland und Gelderland ausgebrochenen Ruhrepidemien die Kruseschen Bazillen isolieren konnte, diese für unbeweglich.

Eigene Beobachtungen, die sich einerseits auf eine große Reihe mir von verschiedenen Orten zur Verfügung gestellten Ruhrbazillen bezogen, andrerseits zahlreiche in Barmen selbst gezüchtete Bazillen betrafen, ergaben, daß sowohl die Bazillen der Shiga-Kruse-Gruppe vollkommen unbeweglich waren wie die des Flexnerschen Typus.

Allein bei zwei mir von Celli zur Verfügung gestellten Stämmen wurde eine deutlich sichtbare Eigenbewegung beobachtet, die sich jedoch nach zwei Wochen beim Übertragen auf neue Nährsubstrate vollkommen verlor und sich auch nach einem Zeitraum von über 2 Jahren nicht wiedergewinnen ließ.

Man nimmt im hängenden Tropfen eine sehr lebhafte Molekularbewegung wahr; die Stäbchen oszillieren lebhaft auf der Stelle, ohne daß eine direkte Ortsveränderung stattfände. Bisweilen kommt es wohl vor, wie Lentz treffend bemerkte, daß zwei lebhaft oszillierende Individuen zusammenstoßen und dann wie zwei Gummibälle nach verschiedenen Richtungen auseinanderfahren.

Zum Beweise der Beweglichkeit seiner Bazillen wurde nun anfänglich von Shiga die Behauptung aufgestellt, daß der Dysenteriebazillus Geißeln besäße. Flexner will auch hin und wieder bei einzelnen Stäbchen eine polständige Geißel gesehen haben. Ferner glaubten Vedder und Duval und neuerdings wieder Birt und Eckersley, sowie Blackham, diesen Befund bestätigt zu finden. In einer seiner letzten Arbeiten zog Shiga jedoch seine Behauptung zurück und die wenigen Autoren, die Geißeln konstatiert haben wollen, stehen mit ihrer Ansicht im Gegensatz zu allen anderen Untersuchern.

Ich konstatierte bei den Färbungsmethoden nach Zettnow und van Ermengen weder bei Kruse-Shigaschen, noch Flexnerschen Bazillen das Vorhandensein von Geißeln.

Von geringerem Wert sind die Angaben einzelner Ruhrforscher, welche die Größe und Form der von ihnen aus den Fäces Ruhrkranker gezüchteten Mikroorganismen mit dem Mikrometermaß zu bestimmen suchten und im Anschluß hieran Vergleiche zwischen den einzelnen Abarten aufstellten.

Kruse, der in seiner ersten Arbeit den Dysenteriebazillus als ein plumpes, dickes, unbewegliches Stäbchen dem schlanken und beweglichen Typhusbazillus gegenübergestellt hatte, legte späterhin diesen morphologischen Größenverhältnissen weniger Gewicht bei. Die von ihm untersuchten Flexnerstäbchen erwiesen sich als schlanker, dem Typhusbazillus ähnlicher, als sein eigner Stamm. Im allgemeinen können wir an der typischen Grundform des Ruhrbazillus als eines plumpen, dicken, unbeweglichen Stäbchens festhalten. Besondere Wachstumsverhältnisse, Involutionsformationen in älteren Kulturen, Verpflanzungen auf neue Nährböden beeinflussen die Variabilität der morphologischen Gestaltung des Ruhrbazillus. Ich habe so neben den typischen Formen dicker, plumper Stäbchen kleine, runde, fast kokkenähnliche Bazillen fast in Reinkultur aus den Fäces Ruhrkranker züchten können, die sich nach wenigen Generationen auf künstlichen Nährböden zu den typischen Formen umwandelten. Auch Ruge spricht von kleinen, fast Kokken gleichenden Exemplaren neben gut ausgebildeten Formen. Bei Zusatz von 4 % Chlorkalcium zum Nährboden zeigt der Ruhrbazillus nach Hata Fadenbildung und wächst in großen spindelförmigen Involutionsformen; auf einem anderen, dem Stamm nicht zusagenden Nährboden, so bei stärkerem Jodkalizusatz (nach Péju und Rajat), bildet der Bazillus ebenfalls Fäden.

Die Färbbarkeit der Dysenteriebazillen ist mit allen Anilinfarben zu erreichen. Aus Kulturen erhält man neben gutgefärbten Bakterien oft solche, die den Farbstoff schwächer aufgenommen haben. Bei der Färbung von auf Kartoffeln gezüchteten Bakterien oder aus dem Tierperitoneum erhaltenen Keimen sieht man öfter deutliche Polfärbung. Nach Gram werden die Dysenterieerreger entfärbt.

Als weiteres Unterscheidungsmerkmal wurde von einigen Autoren, die vergleichende Untersuchungen über die Wachstumsverhältnisse differenter Ruhrstämme anstellten, ein mehr oder weniger üppiges Wachstum einzelner Stämme auf den gebräuchlichen festen Nährboden angegeben.

Kruse beobachtete ein schlechteres Wachstum eines ihm von Flexner überlassenen Stammes auf den gebräuchlichen Nährböden. Im Gegensatz hierzu konstatierte Jürgens während einer Dysenterieepidemie in Gruppe ein üppigeres Wachstum der daselbst gezüchteten Flexnerstämme. — Der mir von Celli übersandte Stamm (Bact. coli dysentericum) zeigte ein stärkeres Wachstum auf dem Agarstrich wie z. B. meine in Barmen gezüchteten Krusestämme; nach einigen Überimpfungen war jedoch ein wesentlicher Unterschied in der Wachstumskraft der Stämme Shiga, Kruse, Flexner und des Celli schen Bact. coli-dysentericum auf Agar wie Gelatine nicht festzustellen.

Die Angaben Kruses über das Wachstum der Ruhrbazillen auf Gelatine lauteten: „Am charakteristischsten sind die oberflächlichen Kolonien, die nach Ausstreichen von etwas eitrigem Schleim mittelst Platinpinsels auf Gelatineplatten binnen 24—48 Stunden zu Tage treten. Die Kolonien sind weinblattartig geformt und so zart wie die der Typhusbazillen. In frischen Fällen von Ruhr sind sie so massenhaft, daß sie fast als Reinkultur imponieren und ihnen gegenüber die gröberen Kolonien des Bact. coli beinahe verschwinden. Die tiefen Kolonien in Gelatine sind rund, kleiner und gar nicht charakteristisch. Demgegenüber steht der entsprechende Passus in der ersten Shiga schen Publikation vom Jahre 1898: „Auf Gelatineplatten bei Zimmertemperatur erscheinen nach einigen Tagen kleine, runde Pünktchen, welche bei schwacher Vergrößerung leicht gelblich und fein granuliert sind. Nach mehreren Tagen werden sie größer, der mittlere Teil der Kolonien sieht dann bei schwacher Vergrößerung dunkler, die äußere Zone heller gekörnt aus. Die oberflächlichen und die tief liegenden Kolonien sind beinahe gleich beschaffen."

Der Unterschied zwischen diesen beiden Schilderungen ist auffallend. In der Tat bilden nach vielfachen Züchtungsversuchen auf Gelatineplatten der Stamm Kruse, wie der Stamm Shiga, einige aus der Döberitzer Epidemie gezüchteten Stämme und alle von mir in Barmen gefundenen, echten Ruhrstämme wesentliche Differenzen in ihren oberflächlichen und tiefen Kolonien. Die oberflächlichen Kolonien sind zart, weinblattartig, sie entsprechen in ihrer Größe und Form durchaus den analogen Kolonien vom Bact. typhi, sie sind nach frühestens 48 Stunden, allerspätestens 4 Tagen als charakteristische Kolonien unschwer zu erkennen. Die tiefliegenden

Kolonien hingegen springen nicht durch differentes, leicht erkennbares Wachstum ins Auge; höchstens könnten sie durch ihre gelbbräunliche bis bräunliche Färbung nach einigen Tagen auffallen. Nach Kruses Beobachtungen ist es dabei durchaus indifferent, ob die Gelatine 10- oder 15-prozentig ist; der Unterschied zwischen tiefliegenden und oberflächlichen Kolonien ist stets gleichmäßig ausgesprochen.

Flexner betonte lediglich, daß die Gelatineplattenkulturen denen des Bact. typhi ähnelten. Shiga behauptete, daß sein Bazillus auch häufig weinblattartige Kolonien auf der Plattenoberfläche bildete, wenn der Gelatinegehalt 10-prozentig sei; er machte diese Wachstumsgestaltung von der Festigkeit der Gelatine abhängig.

Lentz beschreibt das Wachstum des Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus auf der Oberfläche der Gelatine als zart und durchsichtig; die Kolonien besaßen unregelmäßig gezackte Ränder, bei schwacher Vergrößerung erkannte man die weinblattartige Struktur, wie sie Typhusbazillen eigentümlich ist. Demgegenüber sollten die tiefen Gelatinekolonien nach 24 Stunden leicht gelbbraun gefärbt und von runder oder ovaler Form mit scharfer Kontur sein ohne besondere charakteristische Kennzeichen. Später nahmen diese Kolonien noch einen etwas dunkleren Farbenton an.

Nach meinen vergleichenden Prüfungen war das Verhalten der Shiga und- Krusestämme, wie der Döberitzer und Barmer Typen auf der Gelatineplatte durchaus gleichartig und mit der exakten Beschreibung von Lentz vollkommen identisch. Ebenso schilderte Jürgens ein ähnliches Wachstum der Shiga-, Kruse- und Döberitzstämme auf Gelatine. Jürgens konnte seine in Gruppe gezüchteten Bazillen von echten Shiga-Kruseschen Stämmen dadurch differenzieren, daß er auf dem Gelatinestrich bei seinen, Flexnerstämmen entsprechenden Bazillen, ein flächenhaftes Wachstum konstatierte, das nicht so zart wie das des Bact. typhi war und zackige Ränder aufwies.

Wir erkennen nach diesen Ausführungen, daß das Wachstum auf Gelatine in der Tat einige Differenzen zwischen den einzelnen Stämmen bietet: Identisches Wachstum auf der Gelatineplatte zeigt der Originalstamm Kruse-Shiga mit den in Döberitz gezüchteten Stämmen, dem Stamm Müller-Steiermark, den in Barmen isolierten Bazillen und dem Typus Flexner-New-Haven. Der Originalstamm Flexner-Manila

ergab auf dem Gelatinestrich ein flächenhaftes, üppiges Wachstum mit einer zackigen Umgrenzung, während die übrigen Stämme hier zart wie Typhuskolonien aufgingen.

In Bouillon waren bei allen von mir in die Untersuchung gezogenen Ruhrstämmen keine Unterschiede erkenntlich; alle Stämme ergaben eine diffuse Trübung der Bouillon; nach 48 Stunden trat ein mehr oder weniger dicker Niederschlag am Boden der Röhrchen zu Tage; Häutchenbildung fehlte bei allen Stämmen gleichmäßig. Die Bildung einer Kahmhaut hält andererseits Dörr für die Toxinproduktion der Dysenteriekeime in besonders alkalinisierter Bouillon von Bedeutung; er bezeichnet diese Hautbildung als direkten Indikator erhöhter Toxinbildung. So wurde von Kraus und Dörr bei Flexnerstämmen eine Kahmhaut nicht festgestellt. Indolbildung in Bouillon oder in Peptonlösung wurde bei Krusestämmen niemals beobachtet im Gegensatz zum Flexnerschen Stamm. Der Hiß-Russelsche Typus, ebenso der Strongsche Bazillus bildet in flüssigen Nährböden nicht mit solcher Regelmäßigkeit Indol wie der Flexnersche Stamm.

Ebenso wurden keine Differenzen beim Wachstum auf dem Agarstrich konstatiert: Sämtliche Stämme zeigten einen weißlichen, durchscheinenden, feuchten, wenig oder gar nicht irisierenden Belag.

Auf der Agarplatte bieten sich bei allen Ruhrstämmen nach 24 bis 48 Stunden rundliche, ca. 1—2 mm im Durchmesser betragende Kolonien dar, die im durchfallenden Licht bläulich-grau und durchscheinend, im auffallenden Licht weißlich aussehen.

Agar- und Gelatinestich ergeben keine Unterschiede; die Kulturen wachsen gleichmäßig längs des Strichs und breiten sich in etwa weinblattartiger Form auf der Oberfläche aus.

Auf der Kartoffel ist das Wachstum des Shiga-Kruseschen Bazillus wenig charakteristisch. Er bildet einen dünnen, weißlichen, wenig deutlich sichtbaren Überzug bei saurer Reaktion des Nährbodens, bei alkalischer Reaktion tritt eine schwach-bräunliche Tönung der etwas üppiger gewachsenen Kultur auf. Der Flexnersche Stamm wies auf der Kartoffel keine Unterschiede vom Shiga-Kruseschen Ruhrstamm auf; es sei denn, daß hier ein etwas üppigeres Wachstum zu konstatieren ist.

Die Wachstumsverhältnisse auf Lackmusmilchzucker-

agar (ohne Kristallviolett) ergaben bei den von mir in Barmen gezüchteten Dysenteriestämmen eine völlige Übereinstimmung mit dem Wachstum des Kruse-Shigaschen Bazillus. Sämtliche Stämme bildeten kleine, blauen Tautropfen ähnliche Kolonien und differenzierten sich dadurch in keiner Weise von Typhusbazillen. Waren rein schleimig-blutige Flöckchen von ganz frisch entleerten Ruhrstühlen auf dem violettfarbigen Nährsubstrat ausgestrichen, so fiel zunächst das Überwiegen der blauen, tautropfenähnlichen, vor den roten, wenigen Kolonien ins Auge. In den Fällen, in denen bereits fäkulente Stuhlmassen zu diesem Züchtungsverfahren verwandt wurden, trat das Gegenteil ein: An die Stelle der blauen Kolonien traten die roten, und in vielen Fällen fehlten überhaupt die für den Ruhrbazillus typischen blauen Kolonien. Auf dem Lackmus-Laktoseagar mit Kristallviolett (nach v. Drigalski-Conradi) gedeiht öfter der Shiga-Krusebazillus dürftiger; eher empfiehlt sich der von Drigalski empfohlene gleiche Agar ohne Kristallviolett, auf dem schon nach etwa 20 Stunden sich Kolonien von 1½—2 mm Durchmesser bilden.

Lentz versuchte die verschiedensten Ruhrstämme auf Modifikationen des Conradi-v. Drigalskischen Nährbodens zu differenzieren, indem er von Zuckerarten Dulcit, Maltose, Dextrin, Fruktose, Inulin oder Mannit hinzufügte. Die Dulcit-, Fruktose- und Inulinnährböden ergaben nur geringfügige Unterschiede, die zur Differenzierung der nicht gasbildenden Stämme nicht in Betracht gezogen werden konnten. Deutlichere Abweichungen traten jedoch auf Mannit- und Maltoseagar auf. Ebenso betonte Eisenberg, daß wir in der Fermentation von Mannit eine feste Basis für die Differentialdiagnose zwischen den Typen Shiga-Kruse einerseits, sowie Flexner und sogenannter Pseudodysenterie andrerseits besitzen. Auf Maltoseagar wurden nach 48 Stunden rote Kolonien mit Flexnerschen Philippinenstämmen erhalten, während der Strongsche Stamm den Agar unbeeinflußt ließ. Letzterer bildete dafür auf Mannitagar nach 48 Stunden ähnlich den Flexnerschen Stämmen von den Philippinen leuchtendrote Kolonien. Der Shiga-Krusestamm läßt die gleichen Nährböden beim Wachstum im Oberflächenausstrich oder in Stichkultur unverändert. In der gleichen Weise wird auch Saccharose-Lackmusagar durch ihn nicht verändert, während Dextrose-Lackmusagar durch Säurebildung gerötet wird. (Hiß). Daraus schloß Lentz, daß die Stämme Flexner I, Flexner-Manila und Strong mit echten

Ruhrbazillen nicht identisch seien, und andererseits der Stamm Strong auch von den Flexnerschen Philippinenstämmen artverschieden sein müsse. Auch Jürgens konstatierte auf Lackmusmannitagar bei seinen in Gruppe isolierten Ruhrstämmen nach 24 Stunden Rötung des Nährbodens.

Wurden Stichkulturen des Shiga-Kruseschen Bazillus in Lackmus-Maltose-Agar und Lackmus-Mannit-Agar angelegt, so trat in den tieferen Schichten eine geringe Aufhellung des Nährbodens ein, in den oberen Schichten fehlte die Reduktion des Lackmusfarbstoffes.

In Milch, Petruschkyscher Lackmusmolke verhält sich der Flexner- wie der Shiga-Krusebazillus: Milch wird nicht koaguliert, Petruschkysche Molke nur leicht gesäuert.

Zu den wichtigsten Kennzeichen bei Dysenterie in kultureller Hinsicht ist unstreitig das Fehlen der Gasentwicklung in Traubenzuckeragar zu zählen. Shiga und Kruse, wie Flexner hoben diese fundamentale Eigenschaft, die diesen Bazillus scharf von Coliarten differenzierte, in gebührender Weise hervor. Unter den zahlreichen Stämmen, die in den einzelnen, bisher studierten Ruhrepidemien isoliert wurden, konnte das Fehlen der Gasentwicklung in zuckerhaltigem Agar als wichtiges Kriterium konstatiert werden.

Dunham verwandte zur Isolierung der Ruhrbazillen aus den Fäces dünne Gelatine, in der der Ruhrbazillus in 24 Stunden runde große Kolonien bildet, das Bact. coli dagegen ein Konglomerat kleiner Kolonien, der Typhusbazillus mit Ausläufern versehene Kolonien. Nur der Paratyphus wuchs ähnlich wie der Ruhrbazillus in großen runden Kolonien. Die Piorkowskysche Harngelatine empfahl Rosenthal zur Isolierung der Shiga-Krusebazillen aus den Fäces. Ähnlich wie der Typhusbazillus wächst der Ruhrerreger in ihr in mit feinen Ausläufern versehenen Kolonien. Rosenthal benutzte ferner Säurefuchsingelatine, in welcher der Kruse-Shigastamm den Farbstoff unverändert läßt, während die Kolonien des Bact. coli den Nährboden in ihrer Umgebung aufhellen. Schwarz empfahl einen dem Lackmus-Laktoseagar ähnlichen Nährboden. Statt 3 % verwandte er nur 1½ % Agar. Auch der Endoagar kann nach Hilgermann und Nickel zum Nachweis der Ruhrbazillen verwertet werden.

Der Versuch, die Differenzen zwischen den einzelnen Forschungsergebnissen der verschiedenen Autoren über die Spezifität der von ihnen gefundenen Ruhrbazillen auszugleichen, mußte vor einigen Jahren noch auf beinahe unüberwindliche Hindernisse stoßen. Jeder einzelne Entdecker eines von ihm zum „echten Erreger der bazillären Dysenterie" gestempelten Bazillus wußte sich durch die exakte Ausführung seiner Untersuchungen, durch Anführung von zahlreichen, gleichlautenden Befunden, übereinstimmende Ergebnisse von Nachuntersuchern, durch die die Spezifität seines Bazillus bestätigenden serodiagnostischen Prüfungen sichere Positionen zu verschaffen, so daß eine stichhaltige, endgültige Entscheidung und Kritik fast unmöglich erscheinen konnte. Erst die in jüngster Zeit im Verlaufe einzelner Ruhrepidemien erfolgten Nachprüfungen ließen einen klareren Einblick in die Bakteriologie der bazillären Dysenterie erkennen, die nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse über diese Infektionskrankheit zu einer ähnlichen Klärung in dieser Frage führen mußte, wie sie augenblicklich in der Bakteriologie der typhösen Erkrankungen angestrebt ist.

Nach den anfänglichen, kurz gehaltenen Mitteilungen über einen neuen Mikroorganismus bei der Dysenterie hatte sich im Verlauf weiterer eingehender Forschungen die Frage nach der Echtheit und Spezifität dieses Erregers so zugespitzt, daß etwa um das Jahr 1900 fünf Bewerber in der Konkurrenz um die Priorität der Entdeckung dieses neuen Bazillus auftraten: Chantemesse und Widal, Celli, Shiga, Kruse und Flexner.

Die der Anciennität ihres Anspruches nach älteste Veröffentlichung war die von Chantemesse und Widal vom Jahr 1888. Wir glauben jedoch mit Kruse diese Arbeit mit vollstem Recht ausscheiden zu können: Die Beschreibung der von Chantemesse und Widal in vier Fällen aus Ruhrstühlen, in einem Fall aus der Leiche eines an der Ruhr verstorbenen Individuums isolierten Bazillen ist zu wenig vollständig und präzisiert, als daß daraus der später von anderen Autoren gefundene echte Dysenteriebazillus zu erkennen wäre.

Dagegen finden wir in den Berichten über die Ruhrepidemien in Japan und Deutschland, die 1898/99 von Shiga und 1900 von Kruse erfolgten, eine ausführliche Charakterisierung der gefundenen Bakterienstämme, die zur Aufstellung eines neuen Typus drängten. Während Celli samt seinen Schülern erst in den letzten Jahren zu einer mehr spezialisierten, präziseren

Beschreibung des Ruhrbazillus gelangte, einer fast neuen Beschreibung, die dem ursprünglichen Bericht, wie mir scheinen will, sich nur in einzelnen Punkten noch anlehnt, gaben Shiga und Kruse eingehende, streng exakte Forschungsresultate, die diesen Forschern den Ruhm der Entdeckung des Dysenteriebazillus sichern müssen. Hier wurden nicht nur die rein morphologischen und kulturellen Eigenschaften der frisch entdeckten Bazillen genauer geprüft, auch die biologischen Reaktionen, die Agglutination durch Kranken- und Tierimmunserum, wurden in Betracht gezogen. Erst aus der Gesamtheit dieser Untersuchungen ergab sich mit vollster Deutlichkeit die Charakteristik der entdeckten Bazillen, die damit als neue Gruppe neben Bact. coli und Bact. typhi Platz fand. — Die Differenzen, die aus der ersten Beschreibung der Ruhrbazillen durch diese beiden Autoren entsprangen und die zu Prioritätsstreitigkeiten führten, dürften heute nach einigen Konvenienzen Shigas in dem Sinne erledigt sein, daß der Typhus Shiga durchaus dem Typhus Kruse entspricht.

Neporoschnys Untersuchungen, der die Shigaschen Bazillen von den Kruseschen mit Hilfe der Agglutinationsreaktion differenziert haben will, müssen als nicht zutreffend abgelehnt werden.

Neben dem Typus Shiga-Kruse müssen wir den Stamm Flexner-Manila als besondere Spielart anerkennen. Die ersten Publikationen Flexners hatten zunächst zur Folge, daß sowohl Kruse und Shiga in den Beschreibungen dieses Ruhrbazillus eine Bestätigung ihrer Forschungen und eine Identität ihrer Stämme mit dem Flexnerschen Stamm zu erkennen glaubten. Shiga identifizierte den Flexnerschen Bazillus, den Flexner zuerst als mäßig beweglich ansah, mit seinem eignen Stamm; Kruse fand wieder die ihm von Flexner übersandten Stämme als völlig unbeweglich und glaubte sie mit seinem Stamm identifizieren zu können.

Die Untersuchungen der letzten Jahre führten erst zur sicher begründeten Aufstellung eines vom Stamm Shiga-Kruse wohl differenzierten Typus Flexner. Schon Martini und Lentz wollten nach ihren vergleichenden Untersuchungen den von Flexner auf den Philippinen isolierten Bazillus nicht als echten Ruhrbazillus, sondern als eine Art von Pseudodysenteriebazillus unterschieden wissen. Befunde, die Morgenroth während der Ruhrepidemien im

Chinafeldzug machte, erhärteten diese Annahme. Endlich wurde auch in Deutschland der Flexnersche Stamm isoliert. Zunächst von Jürgens während einer Dysenterieepidemie auf dem Truppenübungsplatz Gruppe, dann von Dörr in einer Dysenterieepidemie in Krakau und Wien.

Der Flexnersche Stamm differenziert sich in folgenden Punkten vom Shiga-Krusetypus: Meist ist er in seiner Form etwas schlanker wie der Shiga-Krusestamm. In der Gelatineplatte findet sich nur eine runde Auflagerung, selten die für den Shiga-Krusestamm charakteristische weinblattartige Oberflächenausbreitung. In Peptonlösung und Bouillon bildet der Flexnertypus Indol; die Indolbildung erfolgt relativ langsam und ist bei verschiedenen Stämmen verschieden stark. Lösliche Gifte, wie wir sie bei den Shiga-Krusebazillen feststellen können, werden vom Flexnerstamm nicht an die Bouillon abgegeben. Maltose und Mannit werden vom Flexnerbazillus unter Säurebildung gespalten, ebenso, wie Hiß angab, auch Dextrose und Saccharose.

Dem Flexnerschen Stamm steht der von Hiß und Russel beschriebene Y-Bazillus sehr nahe. Er differenziert sich vom Flexnerbazillus im wesentlichen nur dadurch, daß er auf Lackmus-Laktoseagar in 2—3 mm großen, am Rande gezackten Kolonien wächst, die nicht stets runde, oft verzerrte Form aufweisen und im Gegensatz zu den immer blau erscheinenden Kolonien des Flexner- und Shiga-Krusekeims einen mehr rötlich-violetten Farbenton erkennen lassen. Besonders tritt dies Verhalten in Ausstrichen aus Dysenteriestuhl hervor, weniger in Ausstrichen aus Reinkultur. Mannit wird durch den Y-Stamm vergoren, dagegen nicht Maltose und Saccharose. In flüssigen Nährböden bildet er nicht regelmäßig Indol.

Der Strongsche Bazillus steht kulturell dem Shiga-Krusestamm etwas näher, zumal er auf der Oberfläche von Gelatineplatten weinblattähnliche Auflagerungen bildet. Die Indolproduktion erwies sich nach den bisherigen Prüfungen als inkonstant. Er vergärt Mannit und Saccharose, aber nicht Maltose.

In der Tabelle I gebe ich eigne Beobachtungen über die morphologisch-kulturellen Eigenschaften einiger Ruhrstämme wieder.

Nach den exakten Forschungen der letzten Jahre müssen wir somit neben dem Shiga-Kruseschen Ruhrbazillus noch weitere Stämme

Tabelle II.

Morphologische und kulturelle Eigenschaften	Bact. typhi	Bact. paratyphi A	Bact. paratyphi B
Aussehen	Kurzstäbchen, meist schlanker wie B. coli	Wie B. typhi	Wie B. typhi
Beweglichkeit	Lebhafte Bewegl. Peritriche Geißeln	Wie B. typhi	Wie B. typhi
Bouillon	Gleichm. Trübung Ohne Häutchenbildung	Wie B. typhi	Wie B. typhi
Gelatineplatte	Oberfl. Kol. zart, weinblattartig; tiefe Kolon., rund, hell, nach 2—3 Tagen braungelb gefärbt	B. typhi-ähnlich	Dickere, weißl. Kolon. Mehr B. coli ähnlich
Agarplatte	Uncharakteristisch, feuchter, grauweißl. Belag	B. typhi-ähnlich	Üppigeres Wachstum, mehr B. coli-ähnlich
Kartoffel	Feines, farbloses Häutchen nach 2—3 Tagen, bei leicht saurer Reaktion	B. typhi-ähnlich	B. typhi-ähnlich
Milch	Nicht koaguliert	Nicht koaguliert	Nicht koagul., wird durch Alkalientw. allmähl. aufgehellt
Indolbildung	Nicht vorhanden	Nicht vorh.	Nicht vorh.
Lackmusmolke (n. Petruschky)	Fast ganz klar, schwach rötlich gefärbt	Schwache Säurebildung	Zunächst wenig Säurebildung, dann Alkali gebildet
Traubenzuckeragar	Keine Gasblasen	Gasblasenbildung	Gasblasenbildung
Lackmus-Laktose-Agar (nach v. Drigalski)	Tautropfenähnliche runde, durchscheinende Kolon. Bleibt blau gefärbt	Wie B. typhi	Wie B. typhi
Neutralrotagar (n. Rothberger)	Nicht reduziert	Reduziert	Reduziert

Tabelle II.

Bact. coli	Bact. enteridis (Gaertner)	Bact. dysenteriae (Shiga-Kruse)
Kurzstäbchen, etwas dicker wie B. typhi	Kurze Bact., häufig Kokkobakterien	Kurzstäbchen, plumper wie B. typhi. Zuweilen polymorphe Formen
Träge Eigenbewegung, weniger zahlr., mehr an den Enden sitz. Geißeln	Wie B. typhi	Unbeweglich. Keine Geißeln
Gleichm. Trübung. Manchmal Häutchenbildung	Gleichm. rasch getrübt An der Oberfl. leicht zerreißl. Häutchen	Gleichm. Trübung. Ohne Häutchenbildg.
Oberfl.-Kol. dick, weinblattartig; tiefe Kolon., dunkel, rund, wetzsteinartig	Wie B. coli	Wie B. typhi
Uncharakteristisch. Üppigeres Wachstum wie B. typhi	Wie B. coli	Wie B. typhi
Nach 24 Std. dicker, saftiger, gelbl. Belag, der nach einig. Tagen bräunl. Färbung annimmt	Bisw. kein sichtbares Wachstum, manchmal dicker, braungelber Rasen	Weißl. Belag bei saurer Reaktion, bei alkal. stärkeres Wachstum mit bräunlicher Färbg.
Wird koaguliert	Nicht koaguliert	Nicht koaguliert
Vorhanden	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden
Starke, gleichm. hellrote Verfärbung	Keine Farbenänderung, keine Säurebildung	Bleibt ziemlich klar. Leichte Säurebildung. Nach 5—6 Tagen Alkalibildung
Gasblasenbildung	Gasblasenbildung	Keine Gasblasen
Wird rot gefärbt, durchschein. Kolon. von mäßiger Größe	Bleibt blau, größere Kolon. u. weniger durchsichtig wie B. typhi	Wie B. typhi
Reduziert	Nährboden entfärbt	Nicht reduziert

als Erreger ruhrartiger Erkrankungen anerkennen. Die in der gemäßigten Zone vornehmlich herrschende Ruhr, aber auch die in heißen Klimaten beobachtete Bazillenruhr stellt also keine ätiologische Einheit dar. Neben dem Shiga-Kruse bazillus differenzierten wir den von Flexner zuerst auf den Philippinen isolierten Ruhrstamm, dann den Hiß-Russelschen Stamm Y und schließlich noch den von Strong beschriebenen Stamm.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wird ja die Diagnose „Ruhr" aus dem leicht erkenntlichen klinischen Befund gestellt werden können, so daß oft die exakte Feststellung der jeweiligen Spielart für rein praktische Zwecke oft nicht unumgänglich notwendig erscheint. Andererseits ist vom bakteriologischen Standpunkt aus eine genaue Charakterisierung des eine Epidemie verursachenden Stammes erwünscht, vornehmlich auch mit Hinsicht auf die spezifische Serumbehandlung.

Heben wir die Differenzierungsmerkmale, welche die Ruhrstämme von Typhus- wie Colibakterien trennen, nochmals hervor, so finden wir, daß der Ruhrbazillus sich vom Typhuserreger durch seine Unbeweglichkeit, vom Bact. coli durch seine Unfähigkeit in zuckerhaltigen Nährböden Gas zu bilden, durch Wachstum in blauen tautropfenähnlichen Kolonien auf Conradi-Drigalskiplatten, durch Nichtkoagulieren der Milch und durch seine Unbeweglichkeit ausgezeichnet.

Die differenten Ruhrstämme können nur durch ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Kohlehydraten exakt diagnostiziert werden, die man zu lackmushaltigen Nährböden hinzufügt. Lentz, Hiß und Russel, Conradi und v. Drigalski hatten festgestellt, daß der Lackmus-Mannitagar eine Differenzierung des Typhusbazillus und des Shiga-Krusebazillus erlaubt, da der Typhusbazillus den Nährboden durch Säurebildung rötet, während der Shiga-Krusebazillus ihn unverändert läßt.

Lentz bot zur Differenzierung der differenten Ruhrstämme folgende Tabelle:

Tabelle III (nach Lentz).

Lackmusagar mit Zusatz von	Shiga-Kruse	Erscheint in der Kultur des Bazillus:		
		Y	Flexner	Strong
Mannit	blau	rot	rot	rot
Maltose	blau	blau	rot	blau
Saccharose	blau	blau	blau	rot

Eine größere Reihe von Beobachtungen lehrte jedoch, daß länger fortgezüchtete Ruhrbazillen ihr Verhalten gegenüber Kohlehydraten leicht ändern und sich in diesem Punkte besonders veränderten Lebensbedingungen anpassen können. Dabei handelt es sich wohl meist nur um eine Alterserscheinung, da frisch aus den Fäces isolierte Ruhrbazillen die typischen Reaktionen gegenüber den Kohlehydraten stets einwandfrei geben.

Der Ausdruck Pseudodysenteriebazillen für die zweite Form der Ruhrerkrankung ist von Kruse in die Terminologie eingeführt worden. Auch klinisch läßt sich diese „Pseudodysenterie" von der echten, durch den Shiga-Krusestamm verursachten Ruhr unterscheiden, indem erstere im allgemeinen eine geringere Ausprägung der Krankheitserscheinungen bietet und eine bessere Prognose hat. Kruse beobachtete die „Pseudodysenterie" in der Bonner und in anderen Irrenanstalten, in sporadisch auftretenden Ruhrfällen, bei einer Ruhrepidemie im Bonner Husarenregiment und bei der sogenannten Enteritis follicularis bei Kindern. Besonders in Nordamerika wurden solche Fälle von „Pseudodysenterie" von Flexner und seinen Schülern konstatiert. Andere „Pseudodysenterieepidemien" wurden von Jehle, Leiner und Charleton in Wien, von Jürgens in Gruppe, von Lentz in Saarbrücken, von Liefmann und Nieter in Halle, früher schon von Spronck in Holland, von Deycke in Konstantinopel, in Ceylon von Castellani, in China von Morgenroth u. a. mehr beobachtet.

Nach Kruses Anschauung tritt die „Pseudodysenterie", die wir besser als die durch den Typ Flexner oder Strong verursachten Dysenterien bezeichnen, mehr in Form von kleinen Epidemien und namentlich auch nur sporadischen Fällen auf, dafür aber umso öfter und weiter verbreitet als die echte Ruhr. Der „Pseudodysenterie.' sind auch manche Ruhrformen bei Irren, die ebenfalls von Kruse zuerst näher geschildert wurden, zuzurechnen.

Weit größere Schwierigkeiten als die ätiologische Beurteilung der Irrendysenterie macht die Kritik der Untersuchungsergebnisse bei der sogenannten „Sommerdiarrhöe bei Kindern". Über dies Kapitel liegt eine ganze, besonders von amerikanischer Seite öfters bearbeitete Literatur vor. Auf Grund einiger Arbeiten glauben wir schließen zu können, daß der Bac. dysenteriae oder ein „Pseudodysenteriestamm" nicht in allen, durch schleimige oder blutige

Stühle charakterisierten Fällen vorkommt und daß unter Umständen diejenigen Fälle, bei denen der Bac. dysenteriae isoliert war, klinisch nicht von denjenigen zu trennen waren, bei denen dieser Bazillus vermißt wurde. Diese Befunde wurden von Weaver, Tunnicliff, Heinemann und Michael, Bost, Dunn erhoben. Andere Autoren, so Duval, Vedder und Basset, fanden den Shigaschen Bazillus in ihren Sommerdiarrhöen.

Hiß, der besonders exakte Untersuchungen über einzelne Stämme der „Pseudodysenterie" anstellte, unterschied nach der Prüfung auf Zuckernährböden, nach der Absorptionsmethode und der Agglutinationsprobe drei Typen: 1. den Y-Typus (Hiß und Russell) mit 4 Stämmen; 2. den Strong-Typus mit einem Stamm; 3. den Harris-Typus mit 4 Stämmen.

Kruse unterschied unter den „Pseudodysenteriestämmen" sechs Typen. Dabei untersuchte er bei den einzelnen Abarten das Verhalten auf verschiedenen Zuckernährböden, die Agglutination durch hochwertiges Immunserum und in einzelnen Fällen noch die bakteriziden Wirkungen der Immunsera und das Verhalten aktiv immunisierter Tiere gegenüber den verschiedenen Rassen.

Von den Zuckerarten gab in den Kulturen der Milchzucker die sichersten Resultate, weniger der Malz- und Rohrzucker. Unter diesen 6 Typen hob er besonders die Pseudodysenterie A (erste Hauptrasse) und die Pseudodysenterie D (zweite Hauptrasse) hervor, von denen die erstere der am meisten in Deutschland vertretene Typus zu sein scheint (von Lentz in Saarbrücken, von Jürgens in Gruppe, von Kruse in der Bonner Irrenanstalt und bei Enteritis follicularis gefunden).

Lentz versuchte ebenfalls, wie schon erwähnt wurde, mittels zuckerhaltiger Nährböden verschiedene Ruhrstämme zu differenzieren. Er fand, daß die Stämme Flexner I, Flexner-Manila und Strong mit den Shiga-Kruse-Ruhrstämmen nicht identisch waren und daß andererseits auch der Stamm Strong von den Flexnerschen Phlippinenstämmen verschieden war.

Vergleicht man mit dem vielgestalteten Bild der „Pseudodysenterien" die durch den Shiga-Kruse-Bazillus hervorgerufene Dysenterie, so findet man ein abgerundetes, durch wohl charakterisierte Kennzeichen bestimmtes Bild. Die Indol- und -Mannitprobe fällt bei Shiga-Krusestämmen negativ aus, und diese Stämme werden durch

Immunsera, die mit Pseudodysenteriebazillen erhalten wurden, schwach oder überhaupt nicht agglutiniert. Die aktive Immunisierung gilt, wie Kruse bemerkte, nur für die betreffenden Arten, während sich eine gewisse gegenseitige Wirkung bei den bakteriziden Versuchen zeigte. Kruse sieht übrigens in den Abarten der „Pseudodysenterie" nicht wechselnde, sondern beständige Formen, die ihre Eigenschaften jahrelang unverändert bewahren können. Auch gehörten nach Kruses Beobachtungen die Ruhrfälle derselben Epidemie im allgemeinen dem gleichen Typus an, wenn auch seltener Ausnahmen konstatiert werden konnten. Diese Ausnahmen waren jedoch auch so erklärbar, daß die differenten Stämme von Infektionen aus anderer Quelle herrührten und es sich dabei nicht um eine Variation des gleichen Stammes handelte.

Die Ruhrdiagnose aus den Fäces ist leicht gestellt, wenn es sich um frische, typisch aussehende Entleerungen handelt. Das gefärbte Deckglaspräparat einer Schleimflocke oder eines schleimigeitrigen Partikelchens der Fäces enthält, was schon Kruse hervorhob, oft die Dysenteriebazillen in Reinkultur; man findet nur eine einzige Art von plumpen Stäbchen, einen Teil dieser Stäbchen in Eiterzellen eingeschlossen. Zur Isolierung der Bazillen spült man eine Schleimflocke in sterilisiertem Wasser ab und verwendet 3 Kulturmethoden.

Zunächst wird eine Flocke in ein Gelatineröhrchen gebracht, in der bekannten Weise Verdünnungen hergestellt und Platten gegossen, die bei Zimmertemperatur nach 48 Stunden die Keime zur Reifung bringen. Neben den uncharakteristischen tiefen sieht man die prägnanteren oberflächlichen Kolonien in Weinblattform. Die zarten, durchsichtigen, Bact. typhi ähnlichen Kolonien werden zur weiteren Untersuchung verwertet.

Ferner wird mittels der Platinöse oder einem Platinpinsel ein Oberflächenausstrich auf Agarplatten gemacht. Es kann jedoch dieses Verfahren öfter zur exakten Differenzierung der Ruhrkeime nicht in Frage gezogen werden, da manche atypische Colistämme so zart wie Ruhrstämme wachsen können. Meist wachsen aber die Ruhrbazillen kleiner und durchscheinender als Bact. coli. Endlich bringt man einen Oberflächenausstrich auf den Drigalskischen Lackmus-Milchzuckeragar (ohne Kristallviolett). Oft können die Platten schon nach 16 Stunden untersucht werden. Durch Zersetzung des Milchzuckers

haben die Colibazillen und andere Darmsaprophyten Säure gebildet, was sich durch Rotfärbung in der Umgebung der Kolonien zu erkennen gibt. Unter den Kolonien, die den Agar blau gelassen haben, sind diejenigen als Ruhrkolonien anzusprechen, die ca. 1 mm im Durchmesser sich wie Tautröpfchen ausnehmen und schwach konturiert, kreisrund und durchsichtig aussehen. Daneben findet man blaue Kolonien von Subtilis, Proteus- und Megatheriumarten, die eine mattere, trockene Oberfläche und doppeltkonturierten Rand haben.

Aus den für echte Ruhrkeime sprechenden Kolonien legt man danach einen hängenden Tropfen an und konstatiert die Unbeweglichkeit dieser Erreger. Ebenso legt man von diesen Kolonien eine Bouillonkultur an und führt die Agglutinationsprobe aus.

Als weitere differentialdiagnostische Methoden kämen dann endlich die Untersuchungen der Kulturen in Traubenzuckeragar, in Petruschkys Lackmusmolke, in Lackmus-Mannitagar und Klopstockschem Nährboden in Frage, die bereits beschrieben wurden.

Um die einzelnen Ruhrstämme aus den Fäces zu isolieren, werden die verdächtigen Kolonien auf die mit differenten Kohlehydraten versetzten Nährböden gebracht und aus der Bouillonkultur entnommen, um mit verschiedenen Immunseris auf Agglutination geprüft zu werden. Genaue Vergleichungen des Titers oder in Zweifelsfällen Absättigung der ziemlich stark verdünnten Seren (1 : 50) mit großen Kulturmengen (2 Agarkulturen auf ¼ ccm Serum) sind hierbei unumgänglich.

Über die Resistenz der Ruhrbazillen liegen einige Untersuchungen vor, die beweisen, daß der Shiga-Krusesche Bazillus der Austrocknung sowohl wie der Überwucherung durch andere Bakterien leicht erliegt, daß er jedoch in sterilen Medien, wenn in diesen auch nur ein geringer Wassergehalt und wenige Nährstoffe enthalten sind, relativ lange lebensfähig bleiben kann. So fand Vincent in sterilem destillierten Wasser Shiga-Krusebazillen 10—12 Tage lebensfähig, weniger lange in sterilisiertem unreinen Wasser. In nicht sterilem unreinen Wasser gehen sie schon in 2—6 Tagen zugrunde. Dombrowski wies den Shiga-Krusestamm auf Brotrinde und der Oberfläche von Kartoffeln nur 3 Tage lang nach, aus sterilisiertem Leitungswasser vermochte er ihn noch nach 74 Tagen herauszuzüchten. Rosculet fand denselben Keim an den Hemden Ruhrkranker nur 8 Tage lang, Rosenthal die auf Gemüse und Früchte aufgetragenen Bazillen nur noch bis zum 14. Tage.

Gegen höhere Temperaturen ist der Shiga-Krusebazillus sehr wenig widerstandsfähig. Nach Rosenau tötet ihn eine Temperatur von 60° C. in 10 Min., zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Schüler und Proskauer, Frost und Swenson und Frost und Whitmann. Nickel prüfte die Resistenz der Ruhrbazillen gegenüber differenten in der Ruhrtherapie angewandten Medikamenten. Acidum tannicum, acidum salicylicum und argentum nitricum wirkten, zum Nährboden zugesetzt, noch in Konzentrationen von 1 : 5000 bis 10 000 stark entwicklungshemmend; in gleichen Konzentrationen auch Tannigen und Tannalbin. Dagegen waren acidum boricum und bismuthum subnitricum selbst in Verdünnungen von 1: 1000 kaum wirksam. Lebende Kultur von Shiga-Krusebazillen wurde hingegen durch acidum tannicum nicht vernichtet. Der Flexnersche Bazillus scheint gegen Temperatureinflüsse resistenter zu sein, als der Krusesche Erreger. Er hält sich in den Faeces einige Tage meist länger lebensfähig und fällt im allgemeinen der Überwucherung durch die Colibakterien nicht so schnell zum Opfer. Wie Lentz nachwies, gewinnt er in der Konkurrenz mit dem Shiga-Krusebazillus schnell die Oberhand. Zu den gleichen Resultaten kamen auch Vincent, Frost und Whitmann. Nur gegen Erwärmung ist der Flexnerstamm sehr wenig widerstandsfähig und stirbt bei 55—60° C. schnell ab. Auf den gewöhnlichen Nährsubstraten, wie Agar, hält er sich oft 2—3 Monate lebensfähig.

Bei den Virulenzprüfungen erwiesen sich die Shiga-Kruseschen Bazillen als die virulentesten. $^1/_{100}$ Öse lebender Kultur bringt öfter weiße Mäuse bei subkutaner und oft schon $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ Öse Kaninchen von 1½—2 kg bei intravenöser Injektion ad exitum. Meerschweinchen hingegen sind gegen Shiga-Krusebazillen relativ widerstandsfähig; meist führen erst ½—⅓ Öse lebender Krusekultur ein Tier von 200—250 g bei intraperitonealer Einspritzung zum Tode. Von abgetöteter Kultur genügen für Kaninchen nach meinen Erfahrungen bei subkutaner Einverleibung ⅓ Öse, um den Tod zu verursachen, für Meerschweinchen bei subkutaner und intraperitonealer Injektion ½ Öse. Größere Tiere sind nach Kruses, Shigas, Gays und Lentzs Erfahrungen ebenfalls gegen die Shiga-Krusebazillen sehr empfindlich. Nach Gay reagieren Pferde auf den vierten Teil der für Meerschweinchen eben tötlichen Dosis abgetöteter Kultur mit hoher Temperatursteigerung, all-

gemeiner Prostration, Unfähigkeit sich zu bewegen und stertoröser Atmung.

Dagegen erwiesen sich die Versuchstiere gegenüber den Typen des Flexnerschen, des Y-Stammes als weit unempfindlicher. So ertragen im allgemeinen Kaninchen vom Flexner- und Y-Bazillus ½ Öse lebender Kultur intravenös, während Meerschweinchen erst nach intraperitonealer Injektion von 2—5 Ösen lebender und von 1—2 ganzen abgetöteten Schrägagarkulturen eingehen. Nach Shigas Erfahrungen sind allerdings Pferde auch gegen die Injektion dieser Bazillen sehr empfindlich, so daß man bei der Immunisierung von Pferden auch mit diesen Stämmen sehr vorsichtig sein muß. Di Donna will durch Meerschweinchenpassage die Virulenz des Shiga-Kruse- und des Flexner-Bazillus abgeschwächt, durch Kaninchenpassage dagegen gesteigert haben.

Die Versuche, die Ruhr durch Verfüttern von Bazillen auf Tiere zu übertragen, sind meist mit negativem Erfolg angestellt worden. Shiga gelang es wohl, durch Einbringen einer ganzen Kultur des Ruhrerregers per os bei einer jungen Katze und einem jungen Hunde schleimig-diarrhoische Entleerungen hervorzurufen, aus denen er die spezifischen Keime wieder züchten konnte. Es fehlten bei diesen Tieren aber die typischen Darmveränderungen. Flexner gelang es ebenso, durch Einverleiben des Flexnerstammes per os bei Hunden eine Enteritis zu erzeugen. Die Untersuchungen von Firth zeigten, daß Rhesusaffen durch Verfüttern von Krusebazillen eine echte Ruhr bekamen; bei anderen Tieren schlugen seine Versuche fehl. In wesentlicher Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Firth verliefen die Experimente von Conradi und Kazarinow.

Werden subkutan, intraperitoneal oder intravenös den kleineren Laboratoriumstieren lebende oder abgetötete Ruhrkulturen injiziert, so gehen sie nach der Einspritzung hinreichend großer Dosen lebender Kultur akut unter Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, oft an Durchfällen und rapidem Temperatursturz zugrunde. Außer einer Hyperämie der Nieren und Lungen findet sich meist eine diffuse Hyperämie des ganzen Darmtraktus, auch des Dünndarms mit Schwellung der Schleimhaut und der Peyerschen Plaques. Aus dem Dünndarminhalt, den inneren Organen und dem Blut kann man in solchen Fällen die Ruhrbazillen züchten.

Werden kleinere Injektionsdosen gewählt, so finden sich infolge des protrahierten Krankheitsverlaufs eine entzündliche Verdickung der Darmschleimhaut, Verschorfung und gar Nekrosen des Epithels mit Geschwürsbildung im Dickdarm (Conradi, Vaillard und Dopter, Raczynski) oder im Coecum (Dörr, Kraus und Dörr). In einigen Fällen fand Lentz auch Nekrosen und Hämorrhagien im Dünndarm und Magen, ein Befund, den auch Schottelius feststellen konnte. Es ist wahrscheinlich, daß diese Darmveränderungen auf das Gift der Ruhrkeime zurückzuführen sind, zumal auch mit den abgetöteten Erregern und mit den Giften dieselben Veränderungen erzielt werden konnten und der Nachweis von Bazillen in der Tiefe der geschwürig veränderten Darmpartien trotz gegenteiliger Angaben von Vaillard und Dopter mit Sicherheit bisher nicht erbracht ist.

III. Pathologische Anatomie.

Die Bazillenruhr äußert sich pathologisch in einer Darmentzündung, die vorzugsweise den Dickdarm betrifft und je nach ihrer Wirkungsintensität zu schwereren oder leichteren Veränderungen der Darmschleimhaut führt. Doch bleiben die dysenterischen Veränderungen nicht immer auf den Dickdarm beschränkt; zuweilen greift der Erkrankungsprozeß auch auf den untersten Abschnitt des Dünndarms über.

Man hat eine katarrhalische Ruhrform von einer diphtherischen Form der Erkrankung differenziert. Im ersten Falle wird die Darmschleimhaut nicht zerstört; es findet somit ein Fortschreiten der Entzündung in die Tiefe nicht statt. Bei der diphtherischen Ruhr werden auch die tieferen Darmschichten mit ergriffen und mit der Schleimhaut zum Absterben gebracht. Übergänge zwischen beiden Formen kommen oft zur Beobachtung.

Es ist jedoch nicht angebracht, nach diesen pathologischen Befunden zwei besondere Ruhrarten zu differenzieren, zumal wir wissen, daß die ätiologische Ursache beider Erscheinungen die gleiche ist. Diphtherische wie katarrhalische Dysenterie stellen lediglich einen stärkeren oder schwächeren Grad eines und desselben Prozesses vor.

Ich lasse jetzt einige Sektionsprotokolle, die ich Dr. Marckwald, Prosektor am städtischen Krankenhaus in Barmen, verdanke, folgen:

1. Frau E. K. 62 Jahre.

Kräftig gebaute, gut genährte weibliche Leiche. Fettpolster gut entwickelt. Zwerchfellstand rechts am oberen Rand des IV., links am unteren Rand des V. Rippenknorpels. Lungen liegen frei. Herz entsprechend groß. Endokard und Klappen zart. Herzfleisch dunkelbraun mit zahlreichen, streifigen, gelben Einlagerungen versehen. Beide Lungen entsprechend groß, gut lufthaltig, unverändert. Milz klein, braunrot, Zeichnung undeutlich. Leber entsprechend groß, derb, von mittlerem Blutgehalt, lobuläre Zeichnung deutlich. Centra der Acini gerötet. Magenschleimhaut im ganzen

glatt und blaß. An der großen Kurvatur eine Anzahl kleiner, tiefgehender Schleimhautdefekte, auf deren Grunde kleine Hämorrhagieeen sichtbar sind. Mesenterialdrüsen leicht vergrößert, blaß. Die retroperitonalen Lymphdrüsen im Verlauf der Aorta und des Colon descendens vergrößert und gerötet. Jejunum intakt, ebenfalls oberer Teil des Ileum. Ca. 1 m oberhalb der Klappe ist die Schleimhaut stark verdickt, gerötet, mit kleienförmigen Belägen versehen. Hier und da finden sich Epitheldefekte und auch kleine Ulzerationen. Diese Veränderungen gehen auf den Dickdarm über und nehmen dessen Schleimhaut in toto bis zum rectum ein. Es finden sich neben den frischen Prozessen auch etwas ältere, mit teilweiser Vernarbung und Bildung kleinster polypöser Exkreszenzen. — Uterus klein, derb. Blase intakt.

D. p. m.: Enteritis diphterica intestini tenuis et crassi. Adenitis catarrhalis nodulorum lymphaticorum retroperitonealium. Myodegeneratio fusca et adiposa cordis. Cyanosis. Adipositas universalis.

2. Frau E. P. 59 Jahre.

Stark abgemagerte weibliche Leiche. Rigor. Blasse Hautdecken. Abdomen eingezogen, Zwerchfellstand beiderseits am unteren Rand des 4. Rippenknorpels. Linke Lunge liegt durch feste flächenhafte, bindegewebige Verwachsungen fixiert. Herz kleiner als normal, schlaff. Endokardklappen intakt, Herzfleisch mürbe und intensiv gebräunt, dabei transparent und ohne Einlagerungen. Beide Lungen groß, leicht, weich, gut lufthaltig, etwas emphysematös. Schleimhaut der Halsorgane intakt. Milz entsprechend groß, Zeichnung undeutlich, Parenchym rotbraun. Leber entsprechend groß, derb, hellgraubraun, Lobuli sehr deutlich. Magenschleimhaut unverändert. Beide Nieren entsprechend groß, auf dem Durchschnitt blaß. Mesenterialdrüsen etwas verdickt, leicht gerötet. Blase klein. Uterus sehr derb, entsprechend der Größe. — Rectum in seinen unteren Teilen sehr derb, kontrahiert, dickwandig, nach dem S. romanum zu viel weiter. Die Schleimhaut ist fast in ganzer Ausdehnung zerstört, in der Nähe des Anus durch narbiges Bindegewebe ersetzt, auf dem polypenartige, zahllose, hyperämisch-hämorrhagische Knoten prominieren. Diese Veränderung findet sich im größeren Teil des colon descendens. In den höheren Partien des Dickdarms ist die Schleimhaut diffus gerötet. Hier und da auch schieferig pigmentiert. Besonders stark betroffen ist von diesen Veränderungen die Umgebung der Klappen. Im Ileum wechseln spärliche normale Partien mit derb infiltrierten, intensiv geröteten, hier und da ulzerierten und in Vernarbung übergehenden Teilen ab.

D. p. m.: Enteritis diphterica intestini tennis et crassi. Atrophia fusca cordis permagna. Emphysema pulmonum.

3. Karl Schl. 23 Jahre.

Kräftig gebaute, gut genährte männliche Leiche. Rigor. Keine Ödeme. Darmschlingen mäßig aufgetrieben. Lungen kollabiert, freiliegend. Herz entsprechend groß, schlaff. Endokard und Klappen zart. Herzfleisch braunrot, mit zahlreichen fettigen Einlagerungen. Beide Lungen überall lufthaltig, trocken, nur in den hinteren Partien etwas blutreich. Bronchialmukosa leicht gerötet, schleimig belegt. Milz klein, blaßrot, von mittlerer Konsistenz, Zeichnung undeutlich. Leber sehr groß, derb. Lobuli deutlich. Beide Nieren entsprechend groß, Kapsel leicht löslich, Oberflächen glatt. Auf dem Durchschnitt sind einzelne Teile der Rinde verbreitert, weißlich-gelb, opak, die übrigen Teile intakt. Magen unverändert, ebenso die oberen Teile des Dünndarms. Etwa 1 cm von der Klappe entfernt einzelne gerötete, teilweise ihres Epithels entblößte Partien. Diese nehmen abwärts an Ausdehnung zu. Es treten stärker verschorfte Partien auf. Der Dickdarm ist von der Klappe an bis zum rectum in gleicher Ausdehnung erkrankt, die Schleimhaut in bräunlich-grünliche, mißfarbene Massen verwandelt, in denen zahlreiche, tiefergehende, von Schleimhaut entblößte Stellen und frisch hämorrhagisch infarzierte, oberflächlich mit dunklem Blut bedeckte Stellen sich finden. Blase und Genitalien intakt.

D. p. m.: Enteritis diphtherica intestini tenuis et crassi. Myodegeneratio cordis.

Hepar adiposum. Nephritis parenchymatosa et interstitialis chronica produktiva et degenerativa.

4. Frau F. W., 58 Jahre.

Ältere weibliche Leiche, sehr starker panniculus, keine Ödeme. Zwerchfellstand beiderseits am unteren Rand des IV. Rippenknorpels. Herz entsprechend groß, fettreich. Endokard und Klappen unverändert. Herzfleisch stark gebräunt, mit Fetteinlagerungen versehen, schlaff und mürbe. Beide Lungen groß und leicht, luftreich, Halsorgane unverändert. Milz klein, weich, Zeichnung undeutlich. Leber von normaler Größe, Kapsel glatt, unverändert. Magen intakt. Linke Niere etwa hühnereigroß, Oberfläche granuliert mit narbigen, gelbweiß aussehenden Einziehungen. Rechte Niere etwas größer und weicher, verhält sich sonst wie linke. Blase intakt. Uterus retrovertiert, mit dem rectum durch feste Adhäsionen verbunden, im rechten ovarium eine etwa wallnußgroße, verkalkte, anscheinend aus einer Cyte hervorgegangene Masse. Beide Tuben verdickt. Die oberen Teile des Dünndarmes sind völlig intakt. Etwa 20 cm oberhalb der Klappe ist die Darmschleimhaut gerötet und geschwollen, mit feinen, kleienförmigen Belegen versehen, die Veränderung nimmt nach unten an Ausdehnung zu; die ganze Dickdarmschleimhaut ist geschwollen, ödematös; es wechseln intensiv gerötete mit schiefrig pigmentierten Partien ab. In den geröteten Partien sind zahlreiche, bis 10-Pfennigstück große Ulzerationen, die teilweise bis in die tieferen Schichten der Muscularis vordringen. Rektum stark kontrahiert, Schleimhaut glatt und in ganzer Ausdehnung schiefrig pigmentiert.

D. p. m.: Enteritis diphtherica intestini tenuis et crassi. Cor adiposum. Nephritis parenchymatosa et interstitialis chronica degenerativa. (Kleine, weiße Niere.) Emphysema pulmonum. Perimetritis fibrosa chronica.

Auf Grund dieser Obduktionsprotokolle erhalten wir pathologische Befunde, die für die bazilläre Dysenterie charakteristisch sind: Die dysenterischen Darmveränderungen bei der Ruhr erstrecken sich vornehmlich auf den Dickdarm, der Hauptsache nach wird die Darmpartie von der Bauhinschen Klappe abwärts bis zum anus befallen. Die Umbiegungsstellen des Darms an der Bauhinschen Klappe, an der flexura coli sinistra und dextra und die ampulla recti pflegen, wie schon ältere Autoren angaben, am stärksten affiziert zu werden. Jedoch kann auch — im Gegensatz zu anderen Berichten — nach unseren Beobachtungen die Dünndarmpartie von der Bauhinschen Klappe aufwärts auf eine allerdings beschränkte Strecke dysenterisch erkrankt sein. Nach Ruge scheinen verschiedene Stellen des Dickdarms je nach den verschiedenen Gegenden, in denen Ruhr vorkommt, verschieden oft befallen zu werden. So berichten Bertrand, Calmette, Corre und Fontan, daß in Cochinchina fast immer das rectum nur, S-Romanum und die Ileocoecalklappe befallen werden, während auf den Antillen zunächst das Querkolon von der Dysenterie ergriffen sein und dann erst der Prozeß auf das rectum übergehen soll. In allen diesen Fällen bleibt allerdings unentschieden, ob nicht eine Amöbenruhr zur Gestaltung dieser pathologischen Ver-

änderungen führte. Der krankhafte Prozeß nimmt seinen Ausgang von einer katarrhalischen Entzündung auf der Höhe der Schleimhautfalten und bleibt bei leichteren Erkrankungsformen auf die Rötung und Schwellung und Lockerung der Schleimhaut in der Umgebung der Schleimhautfalten beschränkt.

Die Oberfläche der Falten bedeckt eine schleimig-blutige, flüssige Schicht, die auf weite Darmstrecken zu finden ist. In dem Exsudat sind außer Schleimkörperchen zahlreiche Dysenteriebazillen nachzuweisen. Auf anderen Schleimhautfalten finden sich charakteristische kleienförmige Abschilferungen des Darmepithels, die mehr oder weniger an Ausdehnung gewinnen können. Die diphtherische Form der Bazillenruhr beginnt eigentlich mit diesen ersten Zerstörungen der Schleimhaut, die in weiterem Verlauf des Prozesses zu tiefgehenden Ulzerationen führen können.

In den leichten katarrhalischen Formen der Bazillenruhr, die — der Sektion gewöhnlich nicht zugänglich — nur bei den mannigfache Bilder bietenden pathologischen Prozessen im Darm aufgedeckt werden, konstatieren wir danach nur eine Rötung, Schwellung und Lockerung der Schleimhaut, besonders auf der Faltenhöhe, die schleimig-blutige Ausschwitzungen bedecken. Die Falten erscheinen infolgedessen stärker und gröber gerunzelt, an einzelnen Stellen mit kleienförmigen Belägen. Die diphtherische Form schließt sich an diese katarrhalischen Veränderungen meist innerhalb weniger Tage im Verlauf des akuten Prozesses an. Ich betone jedoch von vornherein, daß nach den Beobachtungen der Barmer Dysenterie niemals einheitliche Bilder erhalten wurden, daß ein lediglich katarrhalischer oder nur diphtherischer Prozeß niemals konstatiert wurde, dagegen Stellen, in denen die Schleimhaut bis auf wenige Partien geringer Ausdehnung völlig ulzeriert war mit rein katarrhalischen Partien abwechselten, daß an anderen älteren Erkrankungsherden bereits hypertrophische oder atrophische Veränderungen Platz gegriffen hatten.

Im frischesten Falle einer zur Obduktion (Dr. Markwald) gekommenen Bazillenruhr handelte es sich um ein Suicid eines vierzigjährigen Mannes: Im Dickdarm waren noch feste Faecesmassen zu konstatieren, die blutig-schleimige Ausscheidung oberhalb der Bauhinschen Klappe war auf die etwa 10—15 cm lange Blinddarmpartie beschränkt. Die anatomischen Veränderungen bestanden in einer leichten diffusen Schwellung und Rötung der Schleimhaut, streifenförmigem

kleienartigem Belag in den proximalen Teilen. Der Dickdarm erwies sich als intakt.

Die kleienartigen Beläge auf den Schleimhautfalten bestehen aus abgestorbenen Schleimhautpartien, die beim Weiterfortschreiten des dysenterischen Prozesses abgestoßen werden und zu ulzerösen Veränderungen in der Darmschleimhaut Anlaß geben. Oberflächliche, kleine, unregelmäßige, bisweilen mit wallartigem Rand versehene Geschwürchen bilden sich aus, deren Ränder unterminiert sind und im Verlauf des Darms — entsprechend dem Anfangsprozeß auf den Faltenhöhen — quergestellt sind. Neben linsengroßen Geschwüren werden durch Zusammenfließen benachbarter Geschwürsflächen große Partien der Darmschleimhaut ulzeriert. In der Mehrzahl der von uns durchgesehenen Geschwüre wurden oberflächliche Ulzerationen beobachtet, seltener sehr tiefgehende Geschwüre gefunden, deren Grund noch bis auf die Serosa reichte. In sehr schweren, letalen Ruhrfällen wurde von H a a s l e r folgendes Bild angetroffen: Der Charakter der Geschwüre war durch das Zusammenfließen der einzelnen Ulzerationen zu endlosen Geschwürsflächen völlig verwischt. In den Fällen, in denen einzelstehende, kleinere und größere Geschwüre anzutreffen waren, zeigten sie zumeist länglich-runde Form, die größeren Geschwüre meist quergestellt, die Ränder wallartig aufgeworfen, von weißgrauer Farbe, scharf sich abhebend von der intensiv geröteten, oft schwarzrot oder grünschwarz verfärbten Schleimhaut. Bei den großen Geschwüren waren die Ränder zuweilen unterminiert, so daß man unter Schleimhautbrücken weg die Sonde zum benachbarten Geschwürsgrunde führen konnte. Außerdem erwähnt H a a s l e r noch, daß in manchen Fällen die Darmwand so papierdünn war, daß an der Oberfläche des Darms die Geschwürsstellen durch schwarzrote oder grünliche Flecke bezeichnet waren.

Allerdings sprechen die H a a s l e r schen Befunde, worauf R u g e mit Recht aufmerksam macht, wohl von Mischinfektionen zwischen Amöben- und Bazillenruhr, da Perforationen der Darmwand häufiger beobachtet wurden und Peritonealerkrankungen sich den Perforationen anschlossen.

Die Geschwüre des Darmes bei der Dysenterie schwanken von der Größe einer Linse bis zu Talergröße. Große, unregelmäßig begrenzte Geschwürsflächen kommen beim Zusammenfließen einzelner Geschwüre zustande. Die Ränder der kleineren Geschwüre können wall-

artig aufgeworfen sein und ihre Tiefe kann sich bis auf die Serosa erstrecken.

Bei ausgeheilten Geschwüren in mittelschweren Fällen findet man flache Narben mit schiefrig pigmentiertem Grund. In schweren Ruhrfällen bilden die indurierten Reste der submucosa und mucosa papillöse Exkreszenzen. Außerdem kann der Darm durch Narbenbildung an einzelnen Stellen verengt werden.

Die mikroskopische Untersuchung des Ruhrdarms ergibt zunächst in der mucosa eine kleinzellige Infiltration mit Hyperämie und starker Schwellung. Epithelzellen und Drüsenschicht werden körnig getrübt und zerfallen. Später findet sich dann die submucosa entzündlich imbibiert. In der submucosa können sich außerdem größere Blutaustritte entwickeln oder fibrinöse Exsudate ausbilden, diphtherische Membranen und eine tiefgehende Nekrose können sich bilden. Im Schnitt werden an solchen Stellen Stäbchen und Kokken gefunden. Ebenso wie bei typhösen Darmveränderungen sind hier die Lymphgefäße beteiligt. Diese werden sehr deutlich als zellreiche, dunkle Stränge schon bei schwacher Vergrößerung an der Grenze der submucosa, sowie zwischen den Muskelschichten gefunden. Ihr Lumen ist ausgefüllt mit großen, polygonalen Zellen. Daneben werden in ihnen noch Eiterzellen und zuweilen dunkle, zusammengesinterte Bakterienhaufen beobachtet.

Eine Follikelerkrankung wird bei der Bazillenruhr nicht in dem Maße beobachtet wie bei Typhus. Sind jedoch in einzelnen Fällen auch die Follikel affiziert, so werden diese auf der Oberfläche nekrotisch, und es bilden sich mehr flache Geschwüre aus.

In chronischen Dysenteriefällen zeigt sich die Dickdarmwand in toto gewöhnlich verdickt, induriert, das Lumen an einzelnen Stellen erweitert, an anderen verengert. Die Oberfläche der Schleimhaut ist matt und glanzlos; an einzelnen Stellen finden sich schiefriggraue Pigmentierungen. In Schnitten wird ein völliges Fehlen des Epithels und auch der Drüsen der Schleimhaut konstatiert; an Stelle der muscularis und submucosa ist streifiges Bindegewebe getreten.

In seltenen Fällen finden wir bei der Bazillenruhr eine Affektion anderer Organe als des Darms, die auf pathologische Veränderungen durch den Dysenteriebazillus zurückzuführen wäre. Die Befunde Haaslers, der unter den Ruhrfällen in Tientsin

häufig pyämische Leberabszesse konstatierte, sind wohl darauf zu beziehen, daß es sich in diesen Fällen um Mischinfektionen mit den Amöben handelte. Auch die übrigen Forscher der Bazillenruhr berichten kaum über Krankheitsprozesse in den anderen Organen bei der echten Bazillenruhr. Ebenso wären die weiteren Befunde Haaslers über Abszesse in der Lunge, Thrombosen in der Schenkelarterie, Milz- und Nierenabszesse auf eine Amöbeninfektion zurückzuführen.

Die pathologischen Veränderungen, die in Ruhrfällen in Barmen außer den Ruhrprozessen im Darm beobachtet wurden, rührten stets von begleitenden oder folgenden Erkrankungen her. Lungenveränderungen wurden nicht gefunden. Bei Kindern, Greisen und Idioten wurden Soor beläge, die bis in den oesophagus reichten, wiederholt nachgewiesen. Die Milz war gewöhnlich unverändert. In den wenigen Fällen, in denen infolge einer Darmperforation Peritonitis eingetreten war, bestand auch eine Hepatitis. Die Mesenterialdrüsen waren meist geschwollen. Nicht nur bei älteren Individuen, auch bei jüngeren Ruhrkranken, die an der Dysenterie zugrunde gingen, wurden bisweilen Herzveränderungen wahrgenommen, die für eine braune Atrophie und fettige Degeneration des Herzmuskels sprachen. Daß neben der Dysenterie entstehende Krankheiten, so speziell Pleuritiden, Pneumonien, Herzleiden, durch den Ruhrprozeß verschlimmert wurden, bedarf nur der kurzen Erwähnung.

BOSTON MEDICAL LIBRARY JUL 6 1912

Öfter wurden frischere Nierenentzündungen konstatiert, die neben älteren Prozessen nachweislich waren. Doch sprechen weder die klinischen, noch die pathologischen Befunde für die Entstehung von Nephritiden durch das Ruhrgift.

Peritonische Reizung und echte Peritonitiden wurden einigemale gefunden; diese waren seltener durch Perforation von Darmgeschwüren entstanden, eher noch per contiguitatem durch Übergang auf das Peritoneum.

Bazillenruhr beim Fötus wurde von Marckwald beobachtet: Bei einem etwa 6 Monate alten Kind, das von einer an Ruhr erkrankten Frau stammte, wurden im Darm dysenterische Veränderungen festgestellt, auch aus dem Herzblut des Fötus konnten die Ruhrbazillen gezüchtet werden. Somit war der Übergang der mütterlichen Dysenterie auf den Fötus einwandfrei nachgewiesen.

IV. Klinik der bazillären Dysenterie.

Die Bazillenruhr gehört wie die Rachendiphtherie zur Gruppe der Infektionskrankheiten, in denen vom Ansiedlungsort der Bakterien aus das von diesen produzierte, spezifisch wirksame Gift zu Allgemeinsymptomen und Krankheitserscheinungen in entfernten Organen führt. Eine Verbreitung der Infektionsträger im Blut ist bei der Ruhr bisher in keinem Fall mit Sicherheit konstatiert worden, auch die übrigen Organe bleiben frei von Dysenteriebazillen. In der Dickdarmschleimhaut, der primären Lokalisation der Erreger, wurde meist eine nur relativ kleine Keimzahl beobachtet, so daß die Annahme, daß die Ruhrbazillen den Wall der Mesenterialdrüsen nicht überschreiten, wohl zu Recht besteht.

Das Krankheitsbild der Dysenterie spricht für den Charakter einer Toxämie. Die Fieberlosigkeit, resp. die seltenen Temperatursteigerungen, die Steigerung der Pulszahl, die akuten Herzerscheinungen die von manchen Untersuchern festgestellt wurden, die in schweren Fällen auftretenden zerebralen Symptome, die Nachkrankheiten, unter denen wir Gelenkaffektionen, Augenerkrankungen hervorheben, weisen auf die ähnlichen Verhältnisse bei andern Toxinerkrankungen hin. In dem von Kraus und Dörr u. a. erbrachten, experimentell gestützten Nachweis eines für den Stamm Shiga-Kruse spezifisch wirksamen Toxins ist der letzte Beweis für die Annahme einer Toxikose der Bazillenruhr gegeben.

Die Inkubationszeit bei der Ruhr dauert etwa 2—10 Tage. Durch einen „Selbstversuch" gelang es mir, die Inkubationszeit genau zu fixieren, indem 9 Tage nach der unbeabsichtigten Zuführung lebender, virulenter Ruhrbazillen in Aufschwemmung die ersten, blutig-schleimigen Diarrhoen auftraten. Prodrome werden öfter vermißt. Die von

mir und anderen Untersuchern meist festgestellten Beschwerden der Ruhrkranken vor der eigentlichen Attacke bestanden in leichterem Unwohlsein, Mattigkeit, Magenkrämpfen, Erbrechen. In manchen Fällen setzen bereits vor dem Ruhranfall uncharakteristische Diarrhoen ein, in anderen wechselt Obstipation mit Durchfällen. Dann kann die Krankheit gelegentlich mit Schüttelfrost einsetzen. Die Regel scheint jedoch ein plötzliches Einsetzen der Darmsymptome, des Tenesmus und der Diarrhoen zu sein. In einigen Fällen überfällt die Krankheit die Infizierten mitten in der Nacht, nachdem vorher leichtes Unwohlsein oder auch Wohlbefinden den Leibschmerzen und Durchfällen vorausging.

Die Symptome der Ruhrerkrankung sind nach der Jahreszeit und Gegend verschieden. In den tropischen und subtropischen Gegenden ist der Verlauf der Bazillenruhr während und gegen Ende der Regenzeiten viel schwerer als während der Trockenzeit. Wie Ruge mit Recht hervorhebt, kann auch der Charakter einzelner Ruhrepidemien in derselben Gegend ein durchaus verschiedener sein. In Analogie mit ähnlichen Epidemien ist öfter die Invasion der Ruhr in einer von ihr verschonten Gegend von einer weit erheblicheren Mortalitätsziffer, einer schwereren Erkrankungsform gefolgt als in den von der Ruhr schon verseuchten Orten. Auch die durch die Ruhr verursachten Nachkrankheiten können je nach den Epidemien leichteren oder schweren Charakter tragen.

Für die leichten und mittelschweren Fälle bietet sich dem Untersucher fast stets dasselbe Krankheitsbild. Der Ruhrkranke klagt über Tenesmus, vermehrten Durst, gänzlich mangelnden Appetit und zahlreiche, quälende, blutigschleimige Entleerungen. Mit der makroskopischen Betrachtung der Faeces kann die Diagnose des Einzelfalles in Orten, in denen Ruhrepidemien heimisch sind, abgeschlossen sein.

Temperatursteigerungen werden im allgemeinen recht selten beobachtet; in wenigen Fällen nur habe ich Fieber bis zu 39° C. abends konstatieren können. In leichten Fällen fehlt die Temperatursteigerung jedenfalls stets, aber auch in den schweren Formen gangränöser Ruhr wird selbst oft Fieber vermißt.

Der Puls ist in leichten und vielen mittelschweren Fällen von guter Füllung und Spannung. In schwereren Erkrankungen fand ich bei normalen Temperaturgraden sehr oft erhöhte Pulsfrequenz,

Zahlen von 100—130 pro Min., und eine auffallende Kleinheit des Pulses.

Untersuchungen über die Verhältnisse der Zusammensetzung des Blutes habe ich vermißt. In etwa 15 Ruhrfällen, leichten und schweren Charakters, habe ich wiederholte Blutuntersuchungen vorgenommen, die zu diesen Resultaten führten:

Die Zahl der roten Blutscheiben erwies sich nur in den schwereren und mehr chronisch verlaufenden Ruhrerkrankungen als mäßig vermindert; in diesen Fällen wurden Zahlen von 3 800 000—4 500 000 öfter notiert. In mittelschweren und leichten Erkrankungen war eine Abnahme der roten Zellen nicht festzustellen. Der Hämoglobingehalt erwies sich in der ersten Gruppe der Erkrankungsfälle entsprechend der Abnahme der Zahl der Erythrozyten als vermindert. Die Zahl der Leukozyten war gewöhnlich im Verlauf der Ruhr etwas gesteigert, zuweilen kamen Zahlenwerte von 16—18 000 Leukozyten zur Beobachtung. Besonders vermehrt waren die polynuklären neutrophilen Leukozyten.

In chronischen Fällen verliert die Haut leicht ihren Turgor; auch in akuten, aber ernsten Erkrankungsformen werden öfter eine fettige, glanzlose Haut, eingesunkene Augen, blasse Schleimhäute beobachtet.

Das Sensorium fand in leichteren und mittelschweren Fällen frei, ebenso fehlten nervöse Symptome, abgesehen von der ständigen Schlaflosigkeit, die jedoch durch die quälenden Tenesmen und anhaltenden Stuhlabgänge verursacht wird.

Die Respirationsorgane werden durch den Krankheitsprozeß nie angegriffen. In chronischen oder schweren akuten Formen der Ruhr finden sich jedoch leichte Erscheinungen von seiten des Herzens, Dilatationen der linken und rechten Kammer, Herzmuskelerkrankungen, Endocarditiden, die auf eine Einwirkung des Dysenteriegiftes hinweisen.

Unter annähernd 70 Dysenteriefällen wurde nur fünfmal eine erhebliche Eiweißmenge im Urin konstatiert. Davon bestand in zwei Fällen schon vor dem Ruhranfall eine Nephritis, in den drei restierenden Erkrankungen handelte es sich um schwerste Fälle, in denen sich die Giftwirkung außer der Nierenaffektion auch noch in der Schwere des Allgemeinbefindens und in Herzerkrankungen kund gab. In diesen Dysenteriefällen wurden außer Albumen auch hyaline

Zylinder im Urin gefunden. Zucker wurde in keinem Fall konstatiert. In einigen anderen Fällen wurden bei Temperaturen von 38,5° C. und darüber Spuren von Albumen im Harn nachgewiesen, die bald verschwanden. Im allgemeinen fehlt danach auch die Eiweißausscheidung bei der bazillären Dysenterie, wenn in schweren Fällen zuweilen eine auf Giftwirkung beruhende Nephritis, die jedoch mit dem Abklingen der Ruhr auch verschwindet, in machen leichteren Fällen eine rasch verschwindende Albuminurie konstatiert werden können.

In wenigen Fällen nicht gerade besonders schweren Charakters wurde von mir eine stärkere Indikanreaktion beobachtet, desgleichen war einigemale die Diazoreaktion in Fällen mit erhöhter Temperatur positiv.

Die Zunge ist in fast allen Fällen mit dickem, grauweißem Belag versehen; Zunge und Mundhöhle sind trocken. Nach Uffelmann hat der saure Speichel seine Saccharifikationsfähigkeit unter Umständen vollkommen eingebüßt. Erbrechen wurde bisweilen von einzelnen Patienten beobachtet, Brechneigung, Übelkeit bestand häufiger. Nach Uffelmann ist das Erbrechen in schweren Fällen neutral oder alkalisch und gibt unter Zusatz von verdünnter Salzsäure keine Peptonbildung mehr, so daß auf eine Verdauungsunfähigkeit für eiweißhaltige Nahrung geschlossen werden muß.

Der Appetit Ruhrkranker ist vollständig herabgesetzt und hob sich nach meinen Befunden erst nach der spezifischen Serumwirkung. Das Durstgefühl ist erhöht.

Das Abdomen ist in den meisten Fällen, die in Spitalbehandlung kommen, flach, in schwereren bereits eingesunken, in chronischen, schweren Dysenterien kahnförmig eingezogen. Eine erhöhte Druckempfindlichkeit macht sich speziell im linken Hypochondrium geltend, doch ist häufig auch die Gegend des colon ascendens, colon transversum druckempfindlich. Manchmal ist in der Tiefe der Dickdarm als wurstförmiges Gebilde tastbar.

Die quälendste Erscheinung bei der Bazillenruhr ist der Tenesmus, der die Patienten zusammenkrümmen läßt und sich unter Kollern im Leib und Koliken in der Gegend des Nabels und im linken Hypochondrium in kürzesten Pausen wiederholt und mit der Entleerung geringer Stuhlmengen einhergeht. Die Tenesmen werden einerseits durch die entzündliche Reizung des Dickdarms und Mast-

darms und reflektorische Krämpfe des Anusmuskels verursacht. Bei den gewaltsamen Anstrengungen des Kranken, den Inhalt des rectum auszupressen, tritt häufig ein prolapsus ani auf. Fissuren und Rhagaden in den Übergangsfalte der Afterschleimhaut wurden wiederholt konstatiert.

Während Puls und Fieber, Allgemeinbefinden und Aussehen der Ruhrkranken keinen bestimmenden Schluß für die Diagnose zulassen, wird die Infektion an der Zahl, dem Aussehen der Stühle erkannt und durch die bakteriologische Stuhluntersuchung sichergestellt. Die Zahl der Stühle und ihr Aussehen leiten bereits zur Diagnose einer Ruhrinfektion. Im Durchschnitt werden in mittelschweren Ruhrfällen täglich etwa 20—50 Stuhlabgänge beobachtet, in schweren Fällen, in denen eine Zählung durch die geschwächten Patienten nicht mehr möglich ist, kommen die Kranken kaum von der Bettschüssel. Die die Defäkation begleitenden und ihr vorausgehenden Tenesmen fehlen nur dann in den ernsten Erkrankungsformen, in denen die Kräfte erschöpft sind.

Die Menge der jedesmalig entleerten Stuhlmengen ist äußerst gering, meist werden Mengen vom Inhalt eines Eßlöffels ausgepreßt. In den Nachtstunden sind die Tenesmen gewöhnlich am stärksten, die Zahl der Stühle am größten, gegen den Vormittag nimmt die Zahl der Entleerungen etwas ab. Der Geruch der echten Ruhrstühle ist wie der der Fäces bei Cholera spermaähnlich oder leimartig. Nach B o a s haben die Stühle bei der Amöbendysenterie einen ähnlichen leimartigen Geruch. Die Fäces reagieren neutral oder alkalisch. Sie bestehen aus glasigem, bluthaltigem Schleim, nachdem zu Beginn der Erkrankung noch fäkulente, dünnflüssige Stühle defäziert werden. Entweder ist das Blut mit dem Schleim innig vermischt, oder der Schleim ist von blutigen Streifen oder Pünktchen durchzogen, und diese schleimig-blutigen Massen wechseln mit reinen Blutentleerungen. In unkomplizierten leichten und mittelschweren Fällen werden die Stühle nach der Serumbehandlung etwa in der 2. oder 3. Woche allmählich wieder fäkulent. Eiter neben Blut und Schleim findet sich häufig gegen Ende der 1. und in der 2. Woche. R u g e beschreibt diese fleischwasserähnlichen Ruhrstühle richtig, wenn er sagt, daß in einer trüben, gelbrötlichen Flüssigkeit bräunliche bis schwarzrötliche Stückchen und Klümpchen schwimmen, die sich unter dem Mikroskop als aus roten Blutkörperchen, Eiterkörperchen und abgestoßenen Epithelien zusammengesetzt erweisen.

Während der Ruhrepidemie auf dem Truppenübungsplatz in Döberitz wurde eine eigentümliche Farbenänderung der Stühle nach längerem Stehen an der Luft beobachtet. „Bei der Entleerung waren sie gelblichrot bis braunrot gefärbt, nach einiger Zeit gingen sie in eine grünliche Farbe über — wahrscheinlich infolge der oxydierenden Einwirkung der Luft auf die in den Stühlen vorhandenen eisenhaltigen Blutzersetzungsprodukte. Der Schleim ist mit Eiter und Blut in Flocken, Streifen und Fetzen zu finden. Bisweilen beobachtet man sagoartige Gebilde vermengt mit Schleim und Stuhl. Mit Bilirubin gefärbte Schleimflocken beweisen die Herkunft aus dem Dünndarm.

Die gekochten Sagokörnern ähnlichen Schleimklümpchen in den dysenterischen Stühlen sollten nach Virchows Angaben Graupenkörner sein und in keiner Beziehung zu den solitären Follikeln des Darms stehen. Köster dagegen fand in einem dysenterischen Dickdarm in den unteren Partien zahlreiche Follikelbälge, die mit runden Schleimklümpchen von der Größe eines Stecknadelkopfes bis zu der einer kleinen Erbse gefüllt waren. Die Mehrzahl dieser Schleimklümpchen hatte ein weißes, opakes Zentrum, so daß eine frappante Ähnlichkeit mit nicht völlig aufgekochten Sagokörnern bestand. Die mikroskopische Untersuchung von Gefrierschnitten ergab Schleim, der an die Stelle des ausgetretenen Follikelinhalts getreten war, in dessen zäher Mitte körnige Zellen und Zellreste lagen. Köster nahm an, daß die mucosa für sich ohne Mitwirkung von sezernierenden Apparaten Schleim auszuscheiden imstande sein könne, der an dem locus minoris resistentiae, d. s. die leeren Follikelbälge, austritt.

Die Zahl der Entleerungen nimmt zunächst bei der therapeutischen Serumeinwirkung ab, bis nach etwa 2—3 Wochen der dysenterische Charakter der Stühle verschwindet. Doch ist um diese Zeit den Fäces noch Schleim und Blut in geringer Menge beigemischt. Den geformten Scybala hängen dann noch blutig tingierte Schleimfetzen an, in denen Dysenteriebazillen nachgewiesen werden können.

Die mikroskopische Untersuchung der Fäces ergibt außer Schleim, Eiterzellen, roten Blutkörperchen noch abgestoßene Darmepithelien, Detritus, Tripelphosphat und Fettsäurenadeln.

Die exakte Diagnosenstellung der Bazillenruhr ist erst mit dem Nachweis der spezifischen Erreger im Stuhl abgeschlossen. Die sorgfältigsten Untersuchungen auf Amöben ergaben negative Resultate. In 11 Fällen

wurden von mir die ganz frisch entleerten, schleimig-blutigen Stühle einer genauesten mikroskopischen Durchmusterung auf dem heizbaren Objekttisch unterworfen; Dauerpräparate, nach Gram gefärbt, wurden angelegt, ohne daß eine Spur von Amöben, weder von der harmlosen Entamoeba coli, noch der pathogenen Entamoeba histolytica entdeckt werden konnte.

Dagegen führte die Untersuchung auf Ruhrbazillen in allen den Fällen, in denen die Fäces einer bakteriologischen Prüfung unterzogen wurden, zu positivem Resultat. Die Folge der einzelnen Untersuchungsmethoden, die sich mir stets bewährte, war kurz die: Die wenige Stunden nach der Defäkation den Stühlen entnommenen Schleimflocken wurden auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt; in der Mehrzahl der Fälle wurden plumpe Stäbchen gefunden, die zum Teil in Eiterzellen eingeschlossen waren und häufig nur in sehr geringer Menge angetroffen wurden. Von Wichtigkeit ist, daß aus dem frischen Stuhl die eitrigen Klümpchen herauspräpariert werden. Zur Sicherung der Diagnose folgten Züchtungsversuche: Ein Schleimflöckchen wurde in Gelatine gebracht und diese zu Platten verarbeitet. Oder das Schleimflöckchen wurde mit etwas Bouillon verrieben und auf mehrere Drigalski-Platten ausgestrichen. Auf diesem Nährboden fanden sich — bereits nach 18—24 Stunden — farblose, tautropfenähnliche, feine Kolonien, die von blauen Agarmassen umgeben waren. Die auf Gelatineplatten aufgegangenen Kolonien wurden in der Regel erst nach 2—3—4 Tagen als solche erkannt; die oberflächlichen Kolonien ähnelten infolge ihrer Zartheit und weinblattartigen Form Typhuskolonien, während die tieferliegenden feingekörnt, gelb bis gelbbraun erschienen und mit scharfem Rand versehen waren. In Bouillon gesät, erwiesen sich die aus diesen Kolonien gezüchteten Bazillen als plumpe Stäbchen mit lebhafter Eigenbewegung auf der Stelle. Die Größe und Form der einzelnen gezüchteten Stämme war verschieden; so konnten sowohl gut ausgeprägte Stäbchen, als auch rundliche, fast kokkenähnliche Exemplare gezüchtet werden. Fadenbildung wurde selten konstatiert. In Bouillon trat vollkommene Trübung ohne Häutchenbildung ein, nach etwa 48 Stunden waren die oberflächlichen Bouillonschichten etwas weniger getrübt. Als wichtigstes Differenzierungsmerkmal wurde stets das Fehlen von Gasblasenbildung in Traubenzuckeragar erachtet. Zu dem Zwecke wurden stets mehrere Serien von Traubenzuckerröhrchen angelegt und nach

2 bis 3tägigem Verweilen im Brutschrank geprüft. Indolbildung und Milchgerinnung fehlten. Alle diese Eigenschaften sprechen für einen Bazillus der Shiga-Kruse-Gruppe.

Mit der biologischen Prüfung des Blutserums der Kranken, auf die weiter unten eingegangen wird, ist die Diagnose beendet.

Die spezifischen Bazillen wurden von mir nur im Stuhl nachgewiesen. Im Urin, im Blut, in Gelenkflüssigkeiten geschwollener Kniegelenke wurden Ruhrbazillen von mir niemals gefunden. Nur in einem Fall konnte Rosenthal Shigabazillen in den inneren Organen einer Ruhrleiche nachweisen, in der Milz und dem Herzblut. Er sprach in diesem Falle einer sehr schwer verlaufenden Infektion von einer „Ruhrseptikämie". Ebenso wollen Duval und Basset einmal, Knox und Shorer zweimal Shiga-Kruse-Bazillen in der Leber von an Sommerdiarrhöe gestorbenen Kindern, Aveline, Boykott und Macdonald den Flexnerstamm in der Milz eines an Dysenterie verstorbenen Geisteskranken gefunden haben.

Wird die geeignete Behandlung eingeleitet, so nimmt zunächst die Zahl der Entleerungen ab und die Koliken und Tenesmen verschwinden. Der dysenterische Charakter der Stühle verliert sich jedoch erst relativ spät; nach Seruminjektionen schwand der Blut- und Schleimgehalt, speziell letzterer, häufig erst nach 2—4 Wochen. Die Angaben Uffelmanns, der in schwereren Fällen wässerige grasgrüne Diarrhöen mit weißgelblichen aus Kaseïn bestehenden erbsen- bis bohnengroßen Klümpchen konstatierte, kann ich bestätigen.

Diese schwereren Ruhrfälle zeigen etwa folgenden Verlauf und folgende Erscheinungen: Zunächst treffen wir hier öfter subnormale Temperaturen an. Der Puls ist schwach, klein, häufiger frequenter als normal; das Allgemeinbefinden stark beeinträchtigt. Die Zahl der Stühle steigt enorm, infolge der Qualen durch den Tenesmus krümmen sich die Patienten im Bett zusammen. Ihr Aussehen ist graugelblich, die Augen sind tief in die Höhlen gesunken, der Leib ist eingezogen, und Entleerungen minimaler, blutig-schleimiger Massen folgen auf Entleerungen. Die Haut verliert ihren Turgor, wird blaß, faltig und glanzlos. Von praktischer Bedeutung ist nach meinen Erfahrungen, worauf auch Ruge aufmerksam macht, daß ein plötzliches Rascher- und Kleinerwerden des Pulses ein Sinken der Herzkraft und den Übergang eines mittelschweren Falles in einen schweren anzeigt.

Der Stuhl hat zuweilen bei schweren Fällen ein verändertes, charakteristisches Aussehen: Schwarzrote Fetzen schwimmen auf einer bräunlichen, stinkenden, flüssigen Masse. Diese Fetzen hält Davidson für abgestoßene Gewebsstücke; Heubner gibt an, daß diese Stücke aus einem Konglomerat von Schleim, abgestoßenen Epithelzellen und zerfallenen roten Blutkörperchen bestehen. Nach meinen allerdings spärlichen Befunden muß ich Heubner zustimmen. Erbrechen, das von andern Beobachtern diesen Zustand schwerer putrider Ruhr noch komplizierte, habe ich nicht konstatieren können; doch sollen choleraartige Erscheinungen, außer Erbrechen auch Wadenkrämpfe, Heiserkeit, tiefe Temperaturen vorkommen. Der Tod kann in solchen Fällen in der ersten, häufiger in der zweiten Woche, selten erst in der zehnten Woche eintreten, nachdem die Herzkraft erlahmt ist. Fayrer und Dutrouleau haben allerdings auch Fälle putrider Dysenterie gesehen, in denen Genesung eintrat.

Immerhin sind solche schwerste Ruhrformen bereits den Komplikationen der bazillären Dysenterie zuzuzählen. Desgleichen wird ein einfacher Ruhrfall kompliziert, wenn durch Losreißung eines nekrotischen Gewebsstückes im Darm größere Gefäße eröffnet werden. In solchen Fällen kann bei anhaltender, starker Blutung der Tod die unmittelbare Folge sein. Haasler gelang es manchmal, das eröffnete Gefäß bei der Leichenöffnung zu finden. Geringgradigere Blutungen werden auch in leichteren Ruhrfällen beobachtet, die jedoch bald zum Stillstand kommen.

Selten sind Darmperforationen mit Peritonitiden. Die Gallensekretion soll nach Angaben französischer Kolonialärzte und Beobachtungen von Kramm mangelhaft oder aufgehoben sein. Nach Ruge soll nur von Uffelmann eine Notiz in dieser Beziehung vorliegen. Uffelmann stellte fest, daß bei einer Frau, die eine Gallenfistel hatte und an Ruhr erkrankte, die Gallenabsonderung aus der Fistel am 2. Krankheitstage aufhörte und erst am 9. Tage wieder anfing, als sich die Kranke in der Rekonvaleszenz befand. Während jedoch die Gallenabsonderung früher bräunlich gewesen war, war sie jetzt grünlich und nahm ihre ehemalige Färbung erst nach 5 Tagen wieder an.

Recidive werden bei der Bazillenruhr häufiger beobachtet. Nach meiner Statistik traten Rückfälle zweimal unter etwa 70 Fällen auf, die nach 6, resp. 14 Wochen in Erscheinung traten. Bei der Döbe-

ritzer Epidemie wurden rund 2,7 % Rezidive konstatiert, die nach 14—54 Tagen und noch später sich zeigten.

Die Mortalität bei der durch Shiga-Krusestämme verursachten Ruhr pflegt eine ziemlich hohe zu sein: 10—20, ja 35, 40 und 50 % gegenüber von 0—5 %, in seltenen Fällen 8—13 % bei den anderen Formen der Dysenterie.

Die gewöhnliche Dauer der Ruhr beträgt in leichten Fällen durchschnittlich 2—3 Wochen, in Abortivfällen einige Tage. In diesen Formen ist die Rekonvaleszenz meist verlängert, während die eigentliche Erkrankung nur wenige Tage beträgt. In schweren Fällen zieht sich die Rekonvaleszenz über Wochen, ja Monate hin, während die Krankheitserscheinungen 2—4 Wochen dauern können.

Von den Nachkrankheiten der bazillären Dysenterie heben wir den Ruhrrheumatismus, Konjunktividen und Herzkrankheiten besonders hervor. Die häufigste Komplikation, die in der Rekonvaleszenz eintritt, sind die Gelenkschwellungen. Ich konstatierte in 5 Fällen ausgeprägte Gelenkentzündungen. 3¾ % Gelenkschwellungen wurden in der Döberitzer Epidemie beobachtet; ihre Dauer betrug 4 Tage bis 4 Monate. Meist werden die Fußgelenke, dann Knie- und Handgelenke affiziert, doch bleiben auch Schulter-, Ellenbogen- und Hüftgelenke nicht verschont. Sobald eine Gelenkschwellung abzuschwellen beginnt, pflegt ein weiteres Gelenk zu erkranken. Geringe Temperatursteigerungen können die Gelenkschwellungen einleiten. Außer den Gelenkentzündungen sah ich in 2 Fällen hartnäckige Sehnenscheidenentzündungen am Handrücken. Der Ruhrrheumatismus, der mit einem Gelenkerguß einhergeht, macht im übrigen die gleichen Erscheinungen wie ein akuter Gelenkrheumatismus, nur war in den von mir beobachteten Fällen keine Endokarditis zu konstatieren. Ein Übergang in chronisches Gelenkleiden wurde von mir nicht festgestellt.

Neben dem Ruhrrheumatismus wurden leicht verlaufende Konjunktivitiden beobachtet. Nach meiner Statistik in etwa 4 %, nach der Statistik der Döberitzer Epidemie in 2⅓ %. Die Konjunktividen sind doppelseitig und verlaufen zuweilen unter starken subjektiven Beschwerden mit eitriger, profuser Sekretion. Während der Döberitzer Epidemie wurde bei einem Soldaten, der schon an Gelenkschwellungen litt, eine Hornhautentzündung beobachtet. Versuche, die den Zweck verfolgten, diese Augenentzündungen als Toxin-

wirkung zu erklären, wurden von mir bei Hunden und Kaninchen angestellt. In den Konjunktivalsack der Tiere wurde frisch gewonnenes Krusebazillentoxin eingebracht und in der Tat in einigen Fällen eine Sekretion und Entzündung der Konjunktiven erreicht.

Dörr erwähnt ebenfalls das Vorkommen von Konjunktivitis, das seltenere Auftreten von Keratitis und Iridozyklitis, ebenso fand Blindreich in 1 % seiner Fälle Keratitis. Derselbe Autor konstatierte in 1,3 % seiner Befunde noch Epididymitis und in 1,8 % Gonitis. Vossius und Marckwald beobachteten in je einem Falle eine Iridozyklitis und Urethritis, die sie als auf metastatischem Wege entstanden ansahen. Rautenberg sah Konjunktivitis, Urethritis und starke Schwellung mehrerer Gelenke; im Exsudat der Gelenkschwellungen fand sich Bact. coli. Auch Nickel sah je einmal Konjunktivitis, ferner Angina und Bronchitis und zweimal Gelenkrheumatismus. Shiga berichtete über vereinzelte Fälle von Vereiterung der Speicheldrüsen. Im Eiter wurden Ruhrbazillen nicht entdeckt, ebensowenig gelang es mir in meinen Fällen in den Gelenkflüssigkeiten geschwollener Gelenke die spezifischen Erreger nachzuweisen.

Als dritte, hauptsächliche Komplikation der bazillären Dysenterie erwähnte ich Herzerkrankungen. Unter den von mir beobachteten Ruhrkranken wurde sechsmal eine Endokarditis konstatiert, die im Verlauf von 1—2 Wochen ausheilte. Über einen größeren Prozentsatz an Herzaffektionen berichteten Thébault und Nenninger. Nach Ruge beobachtete Thébault während einer sommerlichen Epidemie in Vincennes in 42½ % der Fälle Herzerkrankungen und konnte alle Arten von Geräuschen am Herzen und Veränderungen am Puls feststellen. Die Patienten klagten über Oppressionsgefühl und Herzklopfen; die Erscheinungen dauerten 5—30 Tage lang an. Sie traten in allen Krankheitsstadien auf, entwickelten sich plötzlich oder allmählich. Die Mortalität betrug 3 %. Bei der Obduktion fanden sich die Herzklappen intakt, das Endokard war getrübt, eine geringe Hypertrophie des linken und eine Schlaffheit des rechten Herzens zeigte sich, während sich im Darm wohl dysenterische Veränderungen vorfanden, die jedoch nicht so ausgebreitet und intensiv waren, daß die Kranken ihnen, wenn das Herz gesund gewesen wäre, erlegen wären.

Nenninger fand bei 29,7 % der Ruhrkranken, die auf dem

Lazarettschiff „Gera“ 1900/01 während der chinesischen Wirren behandelt wurden, Herzerkrankungen und zwar sowohl Muskel-, als auch Klappen- und nervöse Erkrankungen, sowie Erweiterungen der Herzkammern des linken oder des rechten oder beider. Stets handelte es sich um Rekonvaleszenten oder Rezidive.

Luce und Meinecke beobachteten nach Ruges Bericht Erweiterungen des linken Herzens, ebenso fand Gils Endokarditis nach bazillärer Ruhr. Hillebrecht sah in Südwestafrika, daß sich im Gefolge der Ruhr sehr oft die als „Tropenherz“ bezeichnete Hypertrophie des Herzens ausbildete.

Schließlich wären noch einige Nervenkrankheiten, die im Gefolge der Ruhr konstatiert wurden, zu erwähnen. Gärtner beobachtete einen Fall von Poliomyelitis anterior, der sich bei einem Mann ausbildete, der zweimal an Malaria und unmittelbar danach an Ruhr erkrankt war. Nach dieser Schilderung liegt jedoch kein bestimmter Anhaltspunkt für einen engeren Zusammenhang der Rückenmarkserkrankung mit der Ruhr vor. In den Tropen soll sich an bazilläre Dysenterie, wie Ruge schreibt, öfter eine multiple Neuritis anschließen, die unter Umständen mit Beri-Beri verwechselt werden kann. Luce und Meinecke berichteten so über akute neuritische Symptome im Peroneus- und Cruralisgebiet.

Nach den Angaben von Brayton Ball sollen nach akuter wie chronischer Dysenterie häufiger Paraplegien, seltener Monoplegien und Lähmungen einzelner Muskelgruppen beobachtet werden. Störungen in der Sensibilität sind sehr selten. Die Entwicklung dieser motorischen Störungen kann plötzlich erfolgen. In einem chronischen Ruhrfalle der Döberitzer Epidemie wurde 4½ Monate nach Beginn der Erkrankung eine Atrophie des Kleinfingerballens und der Zwischenknochenmuskulatur an der rechten Hand mit Entartungsreaktion und geringer Herabsetzung der Berührungsempfindlichkeit im Ulnarisgebiet beobachtet. In meinen Ruhrfällen wurde selten eine motorische Schwäche beider Beine konstatiert, ohne daß es jemals zu ausgesprochenen Paraplegien kam. Leberabszesse kommen im Gefolge der Bazillenruhr gelegentlich mit vor. Im Gegensatz zu den großen, unilokulären Leberabszessen bei der Amöbenruhr handelt es sich bei der Bazillenruhr meistens um multiple kleine Eiterungen. (Haasler, Morgenroth, Eckert, Dörr, Birt und Rogers).

Der positive Nachweis von Ruhrbazillen in diesen Abszessen ist jedoch bislang noch nicht geglückt.

Komplizierende Krankheiten der Bazillenruhr wurden von mir nicht beobachtet. Ich folge daher in kurzer Darstellung der die Ruhr komplizierenden Affektionen den Ruge schen Ausführungen. Ruge stellt dabei die Malaria obenan. Das häufige gleichzeitige Vorkommen von Malaria und Dysenterie hatte früher zu der Annahme geführt, daß die beiden Krankheiten durch ein und denselben Erreger hervorgerufen würden. Bei der Malaria könnten dann choleriforme oder dysenterieforme Anfälle veranlaßt werden, wenn sich die Malariaparasiten in den Darmkapillaren anhäufen. So beobachtete Craiy dysenterische Erscheinungen bei an Malaria erkrankten amerikanischen Soldaten auf den Philippinen. Burns ist der Ansicht, daß es sich in solchen Fällen nicht stets um Ruhr oder um eine Komplikation von Ruhr und Malaria handelt, sondern unter Umständen einfach um Malaria, weil die Fälle nach Chininmedikationen ausheilten und Malariaparasiten in den Darmkapillaren gefunden wurden.

In Gegenden, in denen Typhus und Ruhr vorkommen, ist die Dysenterie bisweilen mit Typhus kompliziert. Haasler und Nenninger beschrieben solche Fälle auf Grund pathologischer Befunde; in gleicher Weise wurde diese Komplikation in der Döberitzer Epidemie auf Grund bakteriologischer Untersuchungen konstatiert. Mischinfektionen zwischen Flexnerdysenterie und der Ruhramöbe wurden von Curry, Strong, Musgrave und Ford beschrieben. Klinische Besonderheiten boten diese Fälle nicht.

Einen so ungünstigen Einfluß, wie ihn nach Ruge die Ruhr auf die Schwangerschaft ausübt, kann ich allerdings nach einer Beobachtung nicht finden: Eine an Ruhr schwer erkrankte Frau entband 4 Wochen nach Ablauf der akuten Erscheinungen unter normalen Verhältnissen. Ruge gibt an, daß es bei der Komplikation der Ruhr durch die Schwangerschaft in den Tropen fast regelmäßig zur Ausstoßung der Frucht komme.

Chronische Dysenterie kommt in der gemäßigten Zone nur selten vor. Wir verstehen dabei unter chronischer Dysenterie die Fälle von echter Bazillenruhr, die sich entweder an den akuten Anfall anschließen oder sich allmählich entwickeln. Wir differenzieren von diesen Erkrankungen die Fälle, in denen es sich um eine Colitis acuta oder chronica handelt, in denen keine spezifischen Ba-

zillen gefunden werden können. Die chronische Ruhr kann sich über Monate und selbst über Jahre hinziehen. Kruse erzählt so von einem Patienten, der 2 Jahre an Dysenterie mit positivem Bazillenbefund im Stuhl litt. Nach Ruge bedingt die Komplikation mit Malaria besonders ein Chronischwerden der Ruhr.

Die Kranken, die an chronischer Dysenterie leiden, sehen blaß, aschgrau aus, sind blutarm und kachektisch. Sie klagen über zeitweise auftretende Leibschmerzen, Schwächegefühl, häufigen Stuhl oder chronische Verstopfung, die von Diarrhöen unterbrochen werden kann. Im Stuhl, der mitunter fäkulent ist, kann Schleim und Blut nachgewiesen werden, doch können diese Beimengungen auch fehlen. Ebenso können die Fäces geformt sein und nur Schleimflocken an der Oberfläche enthalten. Erfolgen profuse oder anhaltende Blutungen, so gehen die Patienten daran schließlich zu Grunde. Das Colon descendens und die flexura sigmoidea sind öfter als verdickte, druckempfindliche Stränge fühlbar.

In einem Falle von chronischer Dysenterie, den Nehrkorn operierte, fand sich die Darmwand verdickt, infiltriert, ödematös und die Serosa wie fibrinös belegt. An der flexura iliaca fanden sich pfennigstückgroße Geschwüre, die bei der geringsten Berührung bluteten. Der Hämoglobingehalt betrug 35 %, die Zahl der Erythrozyten 1 800000 Die Rekonvaleszenz nahm 3½ Monate in Anspruch.

Bei der Ausheilung tiefgehender und großer Darmgeschwüre können infolge ausgedehnter Narbenbildung Verengungen oder Abknickungen des Darms entstehen, die unter Umständen zu großen Beschwerden führen können. Allerdings sind dysenterische Narbenstrikturen nach der Statistik Woodwards und Nothnagels Befunden sehr selten.

Die durch Flexnerbazillen hervorgerufene Dysenterie pflegt meistens weit milder zu verlaufen, wie die durch den Shiga-Krusestamm verursachte Ruhr. Besonders amerikanische Forscher, ferner Leiner, Lentz, Liefmann und Nieter, haben diesen Unterschied im klinischen Verlauf der beiden Ruhrformen hervorgehoben. Lucksch fand ebenso einen milden Verlauf bei einer durch Y-Bazillen angeregten Dysenterie. Kruse und Haenisch beobachteten bei der Ruhr der Irren vielfach einen atypischen Verlauf; auch bei der Kinderdysenterie treten nach den Beobachtungen von Jehle und Charleton und Duval diese Differenzen deutlich hervor.

V. Medikamentöse und diätetische Therapie.

Seit der Einführung der Serumtherapie zur Behandlung der Bazillenruhr ist die medikamentöse Therapie zurückgedrängt worden und verdient nur in den Fällen Anwendung, in denen die Beschaffung des Heilserums schwierig ist, so in tropischen Gegenden und in Fällen, in denen die Serumtherapie bei chronischer Ruhr versagt. Die Besprechung einzelner Medikationsversuche kann nur historisches Interesse beanspruchen.

Die medikamentöse Ruhrtherapie umfaßt einmal die Mittel, die nach Angabe einiger Autoren spezifisch heilwirkend sind, andererseits die Medikamente, die die Symptome beseitigen sollen, welche den Organismus ungeeignet zum Überstehen der Infektion machen. Als wirksame Unterstützung dieser Arzeneien trat eine genaue Diätvorschrift hinzu.

Die hauptsächlichsten Mittel, die zur Heilung, resp. Besserung der Ruhr verwertet werden, sind Ipecacuanha, Kalomel und die Salina.

Das älteste dieser 3 Arzeneien ist die Ipecacuanha. Markgräf und Piso brachten zu Anfang des 17. Jahrhunderts die Ipecacuanha von Brasilien als antidysenterisches Mittel nach Europa. Wie Ruge mitteilt, wurde dies Mittel besonders von alten englischen Marineärzten zur Bekämpfung der Dysenterie empfohlen. Ruge selbst hat sowohl in Ostafrika als auch in Westindien gute Erfolge mit dem Mittel gesehen. Andere Autoren wollen wieder wenig oder gar keinen Erfolg mit der Anwendung der Ipecacuanha gehabt haben. Nach Karhalis Erfahrungen wirkt die Ipecacuanha in manchen Fällen von Ruhr fast spezifisch, in schweren Fällen aber, namentlich von Amöbendysenterie, ist keine Wirkung zu erzielen. In chronischen

Ruhrfällen sah ich ebenso niemals Erfolge bei der Anwendung des Mittels.

Das Mittel wird am besten als Infus 4,0/160,0 gegeben; stärkere Konzentrationen bewirken leicht Erbrechen. Mehr als 80 ccm vom Infus dürfen nicht auf einmal verordnet werden.

Nach Davidson wird die Ipecacuanha auch als Bolus vielfach verordnet und zwar in leichten Fällen morgens und abends, in schweren alle 8 Stunden 1,2—3,6 gegeben. Um Erbrechen zu verhüten, soll zuvor Tinctura opii oder Morphium verabreicht werden, ebenso darf der Kranke während der folgenden 3—4 Stunden weder trinken noch essen. Bei der gangränösen Form der Dysenterie ist Ipecacuanha auch verordnet worden. In Fällen, in denen die Ipecacuanha versagte, wurde Kalomel und Opium mit Ipecacuanha kombiniert und zwar Rad. Ipecac. 0,12; Kalomel 0,06; Opii puri 0,015 anfänglich stündlich bis 5 oder 6 Pulver gegeben sind, dann 2stündlich.

Kramm gab Ipecacuanha bei Ruhrkranken in China vom 3. Krankheitstage ab, nachdem zuvor 1—2 Tage lang Rizinusöl oder Kalomel verordnet waren. Die Behandlung der Ruhr mit Opium allein wird von der Mehrzahl der Ruhrforscher verworfen; ein Zusatz von Opium zur Ipecacuanha jedoch öfter empfohlen.

Scheube, Kartulis und A. Plehn empfahlen das Kalomel. Scheube gab Kalomel in Dosen von 0,3—0,5 alle 4—6 Stunden und ließ zwischendurch bei bestehender Verstopfung 1—2 Eßlöffel Rizinusöl nehmen. Zur Heilung genügten im Durchschnitt 3,0—4,0 g, doch wurden von Scheube bis zu 9,0 g verordnet. In kleinen Dosen, von 0,05 etwa 10—12 mal täglich, empfahlen Kartulis und Plehn das Kalomel. Sorgfältige Mundpflege ist dabei, um eine Stomatitis zu verhüten, zu beachten und ebenso muß bei eintretender Verstopfung Rizinusöl gegeben werden. Ruge hatte mit der Kalomelbehandlung in kleinen Dosen keine Erfolge.

Neben Kalomel und Ipecacuanha wurden vielfach salinische Abführmittel, die früher schon von Gruet angewandt waren, verordnet. Für die Behandlung frischer Ruhrfälle wurde von Buchanan Natr. sulf. 10,0; Aq. destill. 200,0 in 4 Malen in 3stündigen Zwischenräumen gegeben, bis die Stühle fäkulent wurden, Schleim und Blut sich verloren und die Tenesmen verschwanden. Nur bei dem Vorhandensein von Darmgeschwüren schien nach Buchanan das Mittel kontraindiziert. Von 1130 derart behandelten Fällen starben

9 Kranke. Nach Days Befunden erwies sich Magn. sulfur der Ipecacuanha überlegen, desgleichen sahen Ford, Jarotzki u. a. vom Natrium sulfuricum gute Heilresultate. In einer ausführlichen Tabelle Waters, die in der Abhandlung Ruges angeführt ist, ergibt sich jedoch, daß keinem der beiden Mittel, dem Ipecacuanha ebensowenig wie den Salinis, ein besonderer Vorzug eingeräumt werden kann. Die Mortalität betrug in diesen Fällen bei der Behandlung mit Ipecacuanha 8,5 %, mit Magnes. sulf. 8,5 %, mit Natr. sulfur. 8 %.

Unter den Abführmitteln, die sonst noch bei der Bazillenruhr verordnet werden, erwähnen wir Kalomel und Rizinusöl. Es scheint nach den Angaben der mit der Ruhr vertrauten Ärzte von Wichtigkeit, die Behandlung überhaupt mit Rizinusöl oder großen Kalomeldosen (wenigstens 0,5) zu beginnen. Während vor der Einnahme dieser Mittel nur löffelweise blut- und schleimhaltige Mengen entleert wurden, erfolgt danach eine ausgiebige Kotentleerung. Während der Döberitzer Ruhrepidemie sind recht günstige Erfahrungen mit der Rizinusbehandlung, morgens und nachmittags je ein Löffel Öl, gemacht worden.

Von den übrigen in der Ruhrbehandlung verwerteten Mitteln wären noch die Adstringentien, so das Tannin, die Granatwurzelrinde, zu nennen. Andere empfahlen die Wurzelrinde der Simaruba officinalis.

Von antiseptisch wirksamen Droguen ist Jodoform, 5 mal täglich zu 0,05 mit Op. pur. 0,03, gegeben worden. Calmette spricht sich aber gegen diese Jodoformtherapie aus, weil das Mittel ebenso wie Naphthol zu stark reizt.

Vom Bismuth. subnitric. sah ich in einigen Fällen keine irgendwie erwähnenswerte Erfolge.

Wenig Erfolge zeitigte auch die Behandlung der Ruhr mit Klystieren. Tanninklystiere, Höllensteinlösungen, Wismut-, Borsäure-Kreosotklystiere mit Opium oder Laudanum versetzt, waren so gut wie unwirksam. Die günstige Einwirkung solcher Einläufe kann zudem auch auf die durch die Ausspülung erzielte mechanische Reinigung hervorgerufen werden, da Ford berichtete, daß die Dysenteriebazillen in einem Falle, der mit Einläufen von physiol. Kochsalzlösung behandelt wurde, am 1. Tage der Behandlung 98 % sämtlicher Mikroorganismen im Stuhl ausmachte, am 3. Tage nur noch 2,3 %.

Von größerer Bedeutung für den Ausheilungsprozeß der Ruhr

als die erwähnten Medikamente ist die diätetische Behandlung. Der Ruhrkranke wird zunächst auf flüssige Kost gesetzt, und zwar wären Schleimsuppen, Abkochungen von Reis oder Gerste ohne Zuckerzusatz zu empfehlen. In sämtlichen Ruhrfällen habe ich, solange die profusen Diarrhöen andauerten, diese flüssige Diät angewandt. Milch eignet sich in reiner Form weniger, da ja nach Uffelmanns Beobachtungen die Milchfettresorption infolge der mangelhaften Galleabsonderung nur gering sein kann. Besser verträglich ist viel Tee mit etwas Milchzusatz. Gegen den quälenden Durst sind alkalische Wässer zu empfehlen. Eichelkakao wurde in den meisten Fällen gern genommen. Nachdem die heftigen Diarrhöen gestillt sind, können Eier, Fleischbrühe gegeben werden. Mit fester Nahrung ist erst dann zu beginnen, wenn etwa 1½—2 Wochen fäkulente Stühle ausgeschieden sind. Geschabter Schinken, Milchreis, Kartoffelpuree, wenig weißes Fleisch sind dann am Platze. Wein sollte stets vermieden werden, da die Peristaltik dadurch stärker angeregt wird. In jedem Einzelfall ist darauf zu achten, daß durch die Nahrung nicht stärkere Beschwerden wieder auftreten. Ein Zusatz von Somatose zur Suppe ist, da größere Mengen dieses Präparats an und für sich zu Durchfällen anregen, nicht ratsam, eher Puro oder Eigelb für die Fleischbrühe zu empfehlen.

Solange noch Blut und Schleim in größeren Mengen den Fäces beigemengt sind, ist völlige Bettruhe einzuhalten, erst nach durchschnittlich 1½—2 Wochen für die leichteren und mittleren Ruhrfälle Aufstehen zu erlauben. Heiße, trockene Leibumschläge wirken schmerzstillend meist und beruhigend.

Die Therapie einzelner Symptome bei der Ruhr kann hier nur gestreift werden. Gegen die quälenden Tenesmen wirken meist Suppositorien von Morphium und Cocain günstig. Gegen Erbrechen sind die üblichen pharmakologischen Droguen anzuwenden, in hartnäckigen Fällen Morphium. Die Darmblutungen werden, wenn dieselben stärker ausfallen, mittels Gelatineinjektionen, Morphium, Secale bekämpft; die Herzschwäche, wie üblich, mit Analepticis behandelt. Die im Gefolge der Ruhr öfter beobachteten Gelenkschwellungen erfordern Salizylpräparate, Ruhigstellung, Eis.

Erkrankungsfälle von chronischer Dysenterie kamen mir nicht zu Gesicht. Unter chronischer Ruhr sind hier die durch die spezifischen Dysenteriebazillen verursachten, mit dem akuten Stadium beginnenden

Fälle zu verstehen, da in einer Gegend, in der die Bazillenruhr nicht endemisch war, einige Erkrankungsfälle beobachtet wurden, die klinisch das Bild der chronischen Dysenterie boten, jedoch sich von der echten Ruhr durch einen negativen Bazillenbefund differenzierten. Solche chronischen Dysenterien, die sporadisch beobachtet werden, sind wiederholt beschrieben, ohne daß diese Fälle Anspruch auf das Bild der echten Bazillenruhr erheben dürfen.

Die akute Bazillendysenterie kann durch unvorsichtige Diätführung in das chronische Stadium übergehen, jedoch sind auch Fälle bekannt, in denen bei strikter Einhaltung der Diät sich die Durchfälle über Monate hin erstreckten. Auch nach der Überführung in gemäßigte Klimaten blieben solche hartnäckige Dysenterien bestehen. Die Therapie ist in diesen Fällen so gut wie machtlos. Hier nutzen weder Kalomel, noch die Salina, noch Ipecacuanha. Darmspülungen mit Wismut, innerliche Wismutgaben, Klystiere von Tannin in verschiedener Konzentration, von Argent. nitricum haben kaum je wirkliche Erfolge gezeitigt. Eher noch bewirkt eine außerordentlich vorsichtige, knappe Diät Besserungen.

Kuren in Karlsbad wurden nach Ruges Erfahrungen nicht vertragen.

Die chirurgische Behandlung hat in diesen mit blutigen Durchfällen gewöhnlich einhergehenden Fällen bessere Resultate aufzuweisen. Der Zweck der Darmoperationen bei der sogenannten Colitis ulcerosa chronica besteht darin, die geschwürigen Darmpartien von der Kotpassage zu entlasten. Zunächst wird ein anus praeternaturalis coecalis angelegt und danach tägliche Darmspülungen entweder in antiperistaltischer oder peristaltischer Richtung vorgenommen. Als Spülflüssigkeit können warme Jod- und Protargollösungen verwandt werden. Die Heilung der Darmgeschwüre erfolgt erst gewöhnlich nach Monaten.

Von Hermann wurden 50 Fälle, von denen 17 als chronische Dysenterien bezeichnet sind, zusammengestellt. Zwei von diesen Fällen starben kurz nach der Operation, 10 genasen und 5 wurden gebessert. In allen Fällen hatte die Krankheit länger als 1 Jahr bestanden. Zweimal lag Amöbenruhr vor. Ein Fall wurde bedeutend gebessert, hatte aber noch 6 Monate später, als der Anus praeternaturalis geschlossen wurde, Schleim und Amöben im Stuhl. Der zweite Fall wurde geheilt nach 4 Monaten.

VI. Serumtherapie.

Die günstigsten Erfolge in der Therapie der bazillären Dysenterie hat die Serumbehandlung aufzuweisen. Shiga versuchte als erster diese ätiologische Therapie der Ruhr: 1901 berichtete er über 510 Dysenteriekranke, die teils medikamentös, teils mit Immunserum von Pferden behandelt wurden.

Ein Überblick über die Behandlungsresultate lehrte, daß durch die Serumtherapie die Kranken im beginnenden Stadium schnell geheilt wurden, oder der Prozeß wenigstens leichter ablief. Im fortgeschrittenen Stadium wirkte das Serum in der Weise, daß die Zahl der Entleerungen merklich vermindert wurde. Der quälende Tenesmus blieb aus, die Blutmenge im Stuhl nahm ab oder verschwand ganz, die Leibschmerzen wurden gestillt, der Appetit nahm zu und das Allgemeinbefinden besserte sich.

Für die Abkürzung des Krankheitsverlaufs erwies sich nach Shiga die Serumbehandlung weit günstiger wie die medikamentöse Therapie. Dafür sprach die folgende Zusammenstellung:

	Arzneibehandlung	Serumbehandlung
Geheilte	40 Tage	25 Tage
Gestorbene	11 „	16 „

Die geheilten Fälle wiesen eine verkürzte Krankheitsfrist durch die Serumbehandlung auf, für die letalen Fälle war die Frist etwas verlängert.

Die Mortalität wurde in Shigas Fällen durch die Serumtherapie im Durchschnitt bis auf ⅓ der bei der medikamentösen Behandlung ermittelten und unter die Hälfte des Minimums derselben herabgesetzt.

Die Mortalität bei 300 schweren Ruhrfällen wurde auf etwa 7%

durch die Serumbehandlung herabgedrückt, während von 200 rein medikamentös behandelten Kranken 22% starben.

Das Ruhrserum, das nach Shigas Anschauung infolge seiner hohen „bakteriziden" Kraft so außerordentlich wirksam war, wurde in Dosen von 10—20 ccm ein- oder mehrmals subkutan injiziert.

Ein gleiches Immunserum gewann Kruse von Eseln und Pferden. Kruse ging bei der Immunisierung seiner serumspendenden Equiden so vor: Junge Agarrasenaufschwemmungen, die 2 Stunden bei 60° sterilisiert und danach von den Leibern abfiltriert oder abzentrifugiert werden, erhalten Pferde oder Esel zuerst subkutan, dann intravenös injiziert.

Die Liste der mit Kruse-Serum behandelten Kranken wies 1903 etwa 100 Fälle auf. Während 10—11% Mortalität bei den rheinisch-westfälischen Ruhrepidemien die gewöhnliche Sterblichkeitsrate war, starben von diesen 100 spezifisch behandelten Ruhrkranken 8%.

Von 80 Kranken, die in Spitälern injiziert wurden, starben 4 = 5%. Darunter waren 3 Kranke, bei denen die Serumbehandlung von vornherein teils infolge der Schwere der Erkrankung, teils infolge von Komplikationen, resp. Begleitkrankheiten, aussichtslos erschien.

Als besonders wichtig hebt Kruse hervor, daß 19 von den Krankenhauspatienten im Alter von unter 10 Jahren standen und nur einer von ihnen starb, was einer Sterblichkeit von 5% gegenüber der 3—4-fachen Mortalität für dieses Alter entsprach.

Er verhehlt jedoch nicht, daß auch unter der Serumbehandlung hartnäckige und langwierige Erkrankungen vorkommen können, und daß ferner günstige Einwirkungen auch bei medikamentöser Therapie zu beobachten waren.

Durch die Serumtherapie wurde nach Kruse die Schwere der Erkrankung gemildert, die Dauer der Krankheit und der Rekonvaleszenz abgekürzt, die Zahl der Todesfälle vermindert. Erytheme und Nesselausschläge wurden öfter nach den Injektionen konstatiert. Injiziert wurden 10—20 ccm subkutan.

Für prophylaktische Zwecke schlug Kruse Injektionen von wenigstens 5 ccm seines Serums vor.

Kruse legte anfänglich ebenso wie Shiga den Hauptwert auf die bakteriologische Quote des Ruhrserums, erst die Untersuchungen von Kraus und Dörr vornehmlich klärten dahin auf, daß auch die antitoxische Qualität des Serums die günstigen Wirkungen hervor-

bringt. Durch die Injektionen von Ruhrkulturen bei Tieren zu Zwecken der Serumgewinnung werden nicht nur rein bakterizide, sondern auch antitoxische Sera gewonnen. Im Ruhrserum sind eben eine Reihe der schützenden Substanzen, opsonische, antitoxische und bakteriolytische, vereinigt.

Rosenthal der als Erster die Toxinwirkung des Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus erkannte, stellte durch Immunisierung von Pferden ein antitoxisches Heilserum her.

Pferde wurden mit Dysenteriekulturen und Toxin immunisiert und ein Serum erzielt, das in Mengen von 0,5 ccm einem Meerschweinchen am Tage nach der Infektion verabreicht, das Tier am Leben erhielt, während das Kontrolltier innerhalb der nächsten 24 Stunden starb. Die antitoxische Wirksamkeit dieses Serums wurde an Kaninchen einwandfrei geprüft.

157 Kranke wurden mit dem Serum behandelt 63 Frauen und 94 Männer. In 40 der Fälle war der Dysenteriebazillennachweis positiv, in 20 Fällen fiel die Agglutinationsprobe positiv aus, doch waren auch die übrigen Erkrankungen echte Dysenterien, in denen nur aus Zeitmangel nicht die bakteriologische Stuhluntersuchung ausgeführt werden konnte.

15% der Kranken wurde im Laufe der ersten 3 Tage ins Spital aufgenommen, gegen 50% im Laufe der zweiten Woche und die übrigen 10% noch später. Von Medikamenten wurden nur Tinct. Valerian. und Coffeïn ordiniert. Abführmittel und Klysmen wurden ausgeschlossen. Die Diät war eine leichte: Bouillon, Milch, Weißbrod, Eier, Brei, späterhin Fleisch usw.

Injiziert wurden 20—40 ccm Serum, in schweren Fällen waren bis zu 120—140 ccm indiziert. Von Nebenerscheinungen nach der Einspritzung wurden Erytheme (in 13%), Urticaria in 4 Fällen, Gelenkschmerzen in 2 Fällen konstatiert.

Wurde das Heilserum während der ersten 3 Tage der Erkrankung injiziert, so wurde in der Mehrzahl der Fälle 1—2 Tage nach der Injektion der Krankheitsprozeß kupiert, Blut und Schleim verschwanden, Schmerzen und Tenesmen hörten auf. Die Beständigkeit, mit der diese Heilresultate bei früher Anwendung des Serums beobachtet wurden, schloß die Möglichkeit abortiver Fälle aus.

In Fällen, die in der ersten Woche der Erkrankung zur Serumbehandlung kamen, war der Erfolg ähnlich: Innerhalb von etwa

2—3 Tagen trat eine erhebliche Besserung ein, Tenesmen und Schmerzen vergingen, der Stuhl wurde fäkulent und flüssig, die Stühle seltener, Appetit trat ein. Nur 2 Rezidive wurden im Spital konstatiert und einmal trotz Serumbehandlung ein Übergang in chronische Ruhr.

Auch noch in sehr schweren Fällen, wo schon alle Erscheinungen größter Schwäche eingetreten waren, der Puls klein, die Extremitäten kalt, der Sphinkter gelähmt war und eine blutig-schleimige Masse aus dem anus tröpfelte, waren offensichtliche Wirkungen des Serums nach Rosenthal zu beachten.

Unter den 157 Krankheitsfällen war 8mal ein Todesfall zu konstatieren, von denen einer mit Tuberkulose kombiniert war. Also betrug die Mortalität 4½%. Schon bei der Aufnahme war das Krankheitsbild bei diesen 7 Patienten sehr schwer und der letale Ausgang wahrscheinlich. Zwischen 17,5% und 12,2% schwankte die Sterblichkeitsziffer an Dysenterie in den Moskauer Spitälern. Somit war durch die Serumbehandlung die Mortalitätsziffer auf mehr als die Hälfte gefallen.

Wie Rosenthal stellte auch Todd sein antitoxisch wirksames Dysenterieserum durch Immunisation von Pferden her. Beim Menschen hat Todd sein Serum nicht versucht.

Während des russisch-japanischen Krieges verwandte Korentschewsky das von Rosenthal angegebene Serum in 70 Fällen. 20 ccm Serum genügten in den mittelschweren Dysenteriefällen (ca. 30 Stühle pro die), um innerhalb 24 Stunden zur Besserung zu führen. In schwereren Fällen wurden 40—60 ccm subkutan injiziert und nach 2—3 Tagen eine wesentliche Besserung erzielt, während in extrem schweren Fällen 100 ccm, eventuell wiederholt injiziert, noch eine Heilung hervorbringen konnten. Bei 59 Dysenteriekranken verwandte Barikin das Serum in der Mandschurei. Auch dieser Autor schloß sich den Berichten Rosenthals über günstige Erfolge an.

Vaillant und Dopter immunisierten Pferde abwechselnd mit steigenden Kulturdosen und Toxingaben.

In 96 Fällen wurde das Serum verwandt und zwar wurden 20 bis 100 ccm subkutan injiziert. In beigefügten Stuhlkurven illustrierten beide Autoren die günstigen Wirkungen ihres Serums; sowohl in mittelschweren wie sehr schweren Erkrankungsfällen wurden die besten Heilresultate erzielt. Die Zahl der Stühle nahm nach erfolgter Injektion

rapid ab, Blut und Schleim verschwand schnell aus den Entleerungen, das Befinden besserte sich, der Appetit hob sich und im Lauf weniger Tage trat vollkommene Heilung ein. Die Krankheitsdauer wurde durch die Seruminjektion wesentlich abgekürzt.

Der Annahme Vaillards und Dopters können wir uns jedoch nicht anschließen, daß ein Shiga-Immunserum auch günstige kurative Effekte bei Flexnerdysenterien hervorbringt. Andere Autoren scheinen in der Tat eine solche von Vaillard und Dopter angenommene günstige Wirkung nicht festgestellt zu haben.

Mit dem „Celli schen Dysenterieserum", das durch Injektion von mazerierten Bazillenleibern bei Eseln gewonnen wurde, operierten Berghing, Valagussa, später Spolverini, Panegrossi, Arcangeli, Legrand und Rees mit anscheinend gutem Erfolg. Die Wirkung dieses Dysenterieserums soll nach de Blasi den Wirkungen des Kruseschen Serums entsprechen.

Außer Rosenthal behandelte in Moskau noch Kanel während des Sommers 1904 130 Personen mit Dysenterieserum. 53,1% der Kranken stand im Alter von 20—40 Jahren. 21 Fälle konnten als leicht bezeichnet werden, da die Stuhlentleerungen höchstens 20 pro die betrugen, die übrigen litten an schwerer Dysenterie. Zunächst injizierte Kanel nur 20 ccm, später die zwei- und dreifache Menge Serum. War an dem auf die erste Einspritzung folgendem Tage das Blut aus den Entleerungen nicht völlig verschwunden, so wurde die Injektion wiederholt. Die Mortalität betrug 3%. Wurde eine Patientin, die in der Agonie eingeliefert wurde, abgerechnet, so starben 2⅓%. Rezidive wurden nach der Injektion nicht beobachtet. Die Krankheitsdauer wurde erheblich abgekürzt.

Das Shigasche Dysenterieserum verwandte Arndt in 8 Fällen einer im Verlöschen begriffenen Ruhrepidemie in Verbindung mit Diätvorschriften und wenig Rizinusöl zu Anfang der Behandlung. Die Erkrankungsfälle wurden günstig ohne schädliche Nebenwirkungen beeinflußt.

Rudnik empfiehlt bei Dysenteriefällen mittleren und schwereren Grades die Benutzung des antitoxischen Ruhrserums von Kraus und Dörr. In Fällen von Ruhr, die mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen vergesellschaftet sind, versagt das Serum. Je früher es zur Anwendung kommt, desto sicherer wirkt es. Rudnik injizierte 20 ccm Serum und wiederholte diese Injektion bei Verzögerung des Erfolges. Karlinski behandelte 47 Ruhrkranke mit dem Wiener Serum. Die früheste Injektion wurde am zweiten Krankheits-

tag, die späteste am 15. Tage gemacht. Die Genesung erfolgte frühestens am 5., spätestens am 7. Tage nach der Injektion. Ein Todesfall wurde von Karlinski nicht beobachtet, während bei den nicht geimpften Personen einer anderen Epidemie von 15 Fällen 8 starben.

Auché und Campara verwandten die Sera von Dopter und Blumenthal in Fällen von Dysenterie, die teils durch Shiga-, teils durch Flexnerbazillen veranlaßt waren.

Die Resultate waren in beiden Fällen günstiger, nur schien es, als ob die Sera gegen die Flexnerdysenterie weniger wirksam waren. Daß ein Erfolg bei der Immunisierung mit Flexnerbazillen vollständig ausgeschlossen ist, scheint nach den Untersuchungen von Gay und Wollstein fast widerlegt. Diese Forscher fanden, daß Flexner-Immunsera bei der durch diesen Stamm verursachten Ruhr gute Heilwirkungen erkennen ließen. Escherich sah allerdings mit Flexnerserum keine besonders günstigen Heilresultate.

Lewis erzielte mit einem Dysenterieserum ebenfalls günstige Ergebnisse. Irimescu beschreibt 5 Fälle, die er mit Wiener Serum erfolgreich behandelte, Dragosch führt 6 Fälle von schwerer Dysenterie an. Skochivan und Stefansky behandelten in Odessa 15 Ruhrfälle mit einem antitoxisch wirksamen Serum. Sie injiizierten bis 100 ccm, in einem schweren Falle gar bis 160 ccm Serum subkutan. Nach 2—3 Tagen beobachteten sie eine auffallende Besserung der Beschwerden der Ruhrpatienten. In 4 Fällen waren ungünstige Nebenwirkungen, in Urticaria, Erythemen, Gelenkschmerzen bestehend, zu konstatieren.

Kostenko hält das Dysenterieserum für die beste und sicherste Behandlungsmethode der Dysenterie. In mittelschweren Fällen empfiehlt er die Behandlung mit Magnesium sulfurosum. Ebensolche günstigen Berichte über die Serumtherapie bei der Bazillenruhr liegen in den Veröffentlichungen von Wladimiroff, Barikin und Korentschewsky vor.

Dörr verwandte das im Tierexperiment erprobte, von Pferden gewonnene antitoxische Serum bei Menschen. Die Dosis betrug 20 bis 30 ccm und wurde subkutan in die Unterbauchgegend appliziert. Trat die günstige Wirkung des Heilserums innerhalb 24 Stunden ein, so wurde von einer wiederholten Injektion abgesehen. Blieb der Effekt aus, so wurde eine gleiche Dosis am nächsten, eventuell am 3. Tage appliziert.

Vor der Anwendung des Serums wurde festgestellt, daß die Infektion durch Krusebazillen veranlaßt war. 1904 wurde das Serum zum erstenmal unter den Truppen der Krakauer Garnison benutzt. Die Mortalitätsziffer dieser Epidemie betrug 5%; die unbehandelten Fälle wiesen einen sehr schweren und protrahierten Krankheitsverlauf dar. Kraus und Dörr heben besonders hervor, daß nicht nur die Allgemeinsymptome (Fieber, subjektives Befinden, Herztätigkeit) durch das Serum günstig beeinflußt wurden, sondern daß auch der lokale Prozeß im Darm sich oft in überraschend kurzer Zeit erheblich besserte. Die Schmerzen, besonders die unerträglichen Koliken, die Druckempfindlichkeit des Abdomens, der Tenesmus ließen nach, die Stühle nahmen an Zahl ab und gewannen oft in wenigen Tagen normale Beschaffenheit. Besonders die Blutausscheidung wurde durch die Serumwirkung bisweilen direkt kupiert.

Bulwa behandelte in Ostgalizien im Spätsommer und Herbst Dysenteriefälle ebenfalls mit dem Wiener antitoxischen Serum und berichtete an das Reichskriegsministerium über die vorzüglichen Resultate jedoch ohne genauere Angabe der Krankengeschichten.

Rosculet betonte neben dem kurativen Erfolg auch die präventive Behandlung mit Dysenterieserum. (Wiener Serum) Bei 8 mit Serum injizierten Personen aus Häusern, in denen Dysenteriekranke lagen, erkrankte nicht eine. Von 18 anderen nicht injizierten erlitten 14 einen Anfall von typischer Dysenterie. Die Spezifität der Serumbehandlung war evident. Denn schwere Fälle mit Serum behandelt, genasen schneller als ganz leichte Fälle, die nur medikamentös behandelt wurden.

Die Technik der Immunisierung der serumspendenden Tiere war bei den einzelnen Experimentatoren eine verschiedene. Kruse und Shiga haben Dysenteriekulturen zur Injektion verwandt. Rosenthal sowie Gabritschewsky injizierten abwechselnd giftige Bouillonkulturfiltrate und Bazillenkultur. Erst Todd verwandte allein das Bouillongift zur Immunisierung von Ziegen und Pferden. Todd konstatierte, wenn er jeden dritten Tag bis zu 150 ccm Toxin in 6 Wochen injizierte, daß hohe Temperatursteigerungen und wiederholt starke Diarrhöen eintraten. Wurde das Intervall zwischen den einzelnen Injektionen auf mindestens eine Woche verlängert, so waren schwere Krankheitssymptome bei den Tieren nicht zu beobachten.

Die Sera von Kraus und Dörr stammten teils von Ziegen, teils von Pferden. In letzter Zeit wurde die Immunisierung dabei so eingeleitet, daß am Tage vor der Giftinjektion 50,0—100,0 ccm antitoxisch wirksames Ruhrserum subkutan eingespritzt wurde. Am nächsten Tage injizierten dann die Autoren 5,0 ccm eines mäßig starken Toxins. Sobald eine gewisse Immunität erreicht war, blieben sie bei mäßigen Mengen, 30—80 ccm, stehen. Dabei wurden Diarrhöen, Paraplegien niemals festgestellt.

Werden Ruhrkulturen injiziert, so treten öfter harte Infiltrate, die nach etwa einer Woche erweichen können, auf. Im allgemeinen erwiesen sich Ziegen den Injektionen gegenüber resistenter wie Pferde. Kraus und Dörr arbeiteten im Wiener serotherapeutischen Institut eine bemerkenswerte Prüfungsmethode der Wertbestimmung ihres Dysenterieserums aus, von der wir das wesentliche hier erwähnen wollen. Kraus und Dörr stellten zunächst das Neutralisationsvermögen in vitro (Mischungsversuch) fest, wobei die Toxin-Antitoxingemenge etwa 15 min. bei Zimmertemperatur miteinander in Kontakt blieben, bevor sie den Tieren injiziert wurden. Dann wurde die neutralisierende Fähigkeit im Organismus konstatiert, indem das Gift in die rechte, das Gegengift in die linke Ohrvene gleichzeitig eingespritzt wurde. Endlich wurde der kurative Wert festgestellt, d. h. die Agglutination des Serums erfolgte in verschiedenen Zeitintervallen nach Einverleibung des Toxins. Zur intravenösen Injektion des Giftes, resp. des Antitoxins wurden von den Autoren nur Kaninchen verwandt.

Kraus und Dörr gelangten auf der Basis ihrer Versuche zu diesen bemerkenswerten Resultaten: Der absolute Bindungswert in vitro war bei einem bestimmten Dysenterieantitoxin völlig unabhängig vom Neutralisationsvermögen im Organismus. Diese beiden Worte steigen während des Immunisierungsprozesses unabhängig voneinander, z. B. in der Weise, daß sich bei gleichbleibendem Bindungsvermögen die früher nicht vorhandene Fähigkeit entwickelt, im tierischen Körper frei zirkulierendes Toxin zu neutralisieren. Es ist klar, daß diese qualitative Änderung in nichts anderem bestehen kann, als daß das Antitoxin unabhängig von seinen absoluten Mengenverhältnissen eine höhere Avidität zum Toxin erhält, die es in den Stand setzt, diese Verbindung rasch und lebhaft einzugehen, oder, was dasselbe bedeutet, daß seine Reaktionsgeschwindig-

keit eine Zunahme erfährt. Denn wir können uns die Erscheinung, daß ein in vitro schon in kleinsten Mengen wirksames Serum im Organismus mit gleichzeitig einverleibtem Toxin überhaupt nicht reagiert, wohl nur so erklären, daß seine Avidität zum Gifte geringer ist als die der empfindlichen Gewebe; daß es sich daher mit dem Gifte viel zu langsam verbindet, um die gefährliche Verankerung desselben an die Körperzelle zu verhüten. Nach den Untersuchungen von Kraus und Dörr ist jedenfalls festgestellt, daß beim Dysenterietoxin die Menge des Antitoxins in keiner Beziehung zu seiner Avidität steht. Somit sollten nur solche Sera therapeutische Verwertung finden, die vorher im Tierversuch kurativ ausgewertet sind.

Erwähnenswert sind auch die Versuche von Kraus und Dörr, die schon ausgeprägte Krankheitssymptome durch Injektion von Seris von hoher Avidität wieder rückgängig machten. Bestanden so bei den Kaninchen Paresen der Hinterläufe, so war die intravenöse Injektion oft von überraschendem Erfolg. Subkutane Seruminjektionen waren in diesen Fällen gewöhnlich ohne jeden Erfolg, vermutlich weil die Resorption der Schutzstoffe von der Subkutis viel zu langsam erfolgte.

Auch dem Gesetz der Multipla folgten nach Kraus und Dörr Dysenterietoxin und -Antitoxin. Nach ihren Versuchen konnte die 20fache tödliche Toxinmenge durch Antitoxin vollkommen paralysiert werden. Das Dysenterieantitoxin erwies sich als streng spezifisch, d. h. gegen die Infektion mit Flexnerstämmen schützte das Shiga-Kruseserum nicht und umgekehrt schützten Flexnersera nicht vor der Injektion mit den Giften der Bazillen von der Shiga-Krusegruppe. Das Ruhrantitoxin erwies sich als ziemlich labil; bereits längere Aufbewahrung schädigte seine Wirksamkeit. Somit sollten Serumvorräte von Zeit zu Zeit ausgewechselt werden. 6—7 Monate hindurch bleibt jedoch die Serumwirksamkeit unverändert. Einstündiges Erwärmen auf 70° C. vernichtet das Ruhrantitoxin.

Kruse verwandte zu seinen Serumprüfungen hauptsächlich Meerschweinchen, bei denen er eine Vermehrung der intraperitoneal injizierten Ruhrbazillen beobachtetete, wenn er gleichzeitig oder vorher den Tieren Aggressin derselben Bazillen subkutan einführte. Ferner haben Kruse, Pana und Lotti die antiinfektiösen Eigenschaften des von ihnen mit abgetöteten Agarkulturen an Pferden hergestellten Serums durch gleichzeitige intraperitoneale Injektion von Serum und Kultur bei Meerschweinchen festgestellt.

Dopter und Vaillard benutzten zur Wertbestimmung der antitoxischen Wirkung eines antitoxischen Dysenterieserums das in den Bouillonkulturen nach 20-tägigem Wachstum auftretende, durch Filtration keimfrei gemachte Gift. Sie mischten das Gift, dessen tödliche Dosis 1,0 ccm für Kaninchen von 2 kg Gewicht bei subkutaner Einverleibung betrug, mit dem Serum und spritzten es subkutan ein. Kolle, Heller und de Mestral wollen jedoch bei dieser Versuchsanordnung bei Kaninchen nur unregelmäßige Versuchsreihen erhalten haben.

Schottelius, der die an weißen Mäusen gewonnenen Ergebnisse nicht genügend zuverlässig fand, verwendete 2000 g schwere Kaninchen zur Prüfung, denen er Gemische der 4-fach tödlichen Dosis und fallender Serummengen, die er behufs Bindung des Toxins und Antitoxins ½ Stunde bei 37° C. gehalten hatte, intravenös injizierte. Die getrennte Injektion von Toxin und Serum durch Kraus und Dörr hält Schottelius für unrichtig, da nach seiner Ansicht die individuelle Empfänglichkeit der Kaninchen bei dieser Methode einen störenden Einfluß auf den Ausfall des Versuches ausübt, und dadurch die Versuchsergebnisse unzuverlässig werden, was bei der Mischmethode nicht der Fall ist.

Auf Grund der bislang mitgeteilten tierexperimentellen Erfahrungen dürfte die Frage einer exakten Wertbestimmung des Ruhrserums noch nicht spruchreif sein. Nur soviel scheint mir vorderhand aus allen Untersuchungen, die zum Teil zu recht widersprechenden Ergebnissen gelangten, hervorzugehen, daß es gelungen ist, ein antitoxisch wirksames Serum von großen Versuchstieren zu erhalten. Ob zur Immunisierung abgeschwemmte junge Agarkulturen oder Bouillonkulturfiltrate benutzt wurden, scheint für die Bildung antitoxischer Stoffe nicht von wesentlicher Bedeutung zu sein. Neben einem Gift, das durch ein Antitoxin neutralisierbare ist, enthalten die Bazillenleiber des B. dysenteriae noch ein endotoxisches Gift, dessen Neutralisierung durch ein Immunisierungsprodukt nicht erwiesen ist.

Bedeutungsvoller als alle experimentellen Fragen und Versuche waren die therapeutischen Effekte, die mit den auf verschiedene Art hergestellten Immunseris erzielt wurden.

Ein polyvalentes Ruhrserum wurde von Coyne und Aucké durch Immunisierung von Pferden mit einem Shiga- wie einem Flexnerstamm hergestellt und mit gutem Erfolg in

2 Fällen von Shiga-Ruhr und in 11 Fällen von Flexnerruhr verwertet. Auch Shiga erzielte mit polyvalentem Serum gute Heilresultate.

Es wären noch eigene klinische Erfahrungen mit dem Kruseschen Dysenterieserum mitzuteilen. Das Krusesche Serum wird ebenfalls von Equiden gewonnen, indem den Tieren abgeschwemmte junge Agarrasen erst subkutan, dann intravenös injiziert werden. Kruse hebt ausdrücklich hervor, daß im Dysenterieserum alle Kräfte vereinigt seien: bakterizide, opsonische und antitoxische.

Während der Ruhrepidemien, die seit dem Jahre 1899 im Stadtkreis Barmen alljährlich im Spätsommer und Herbst grassierten, habe ich 1904 und 1905 eine ausgiebigere Behandlung einer größeren Reihe von Ruhrfällen, leichteren und schwereren Erkrankungen, mit dem mir von Kruse freundlichst zur Verfügung gestellten Heilserum versucht. Die Kranken, meist der niederen Bevölkerungsklasse angehörig, wurden subkutan entweder an der Außenfläche des Oberschenkels oder seltener in den seitlichen Brustpartien injiziert. Zur Injektion kamen Kinder, Frauen und Männer, in nur einem Fall wurde eine Person über 50 Jahre eingespritzt. Einen ernsteren Widerstand der Patienten gegen die Seruminjektionen habe ich in keinem Fall beobachten können. Von einer günstigen Einwirkung des Serums auf fieberhafte Prozesse bei der Bazillenruhr konnte nicht gesprochen werden. Wir wissen, daß Fieber bei der Ruhr ein sehr inkonstantes Symptom ist, selten zu Beginn der Erkrankung in leichten Temperaturerhebungen sich ausspricht. Shiga sah bei seinen Ruhrkranken einen jähen Temperaturabfall auf die Serumeinspritzung. In unsern Fällen wurden statt Temperaturkurven Stuhlkurven angelegt, um die Wirkung der spezifischen Therapie zu veranschaulichen.

Ich führe aus einer früheren Veröffentlichung nur 3 markante Beispiele an:

I. Paul S., 17 Jahre alt, Schlosserlehrling. Krankheitsbeginn am 7. August 1904. Aufnahme ins Spital am 11. August.

Anamnese: Erkrankte plötzlich mit leichtem Frostgefühl, auf das unmittelbar intensive, kolikartige Leibschmerzen folgten. Zunächst zweimal Stuhl. Am folgenden Tag, 8. August, etwa 15 Stühle rein flüssiger Konsistenz, Blut wurde noch nicht bemerkt. Patient mußte seine Arbeit einstellen. Mit den Leibschmerzen war starker Tenesmus verbunden, der nach der Entleerung etwas nachließ. Am 9. August wurde zum erstenmal Blut mit Schleim bemerkt. Etwa 20 Entleerungen pro die. Am 10. August dasselbe Bild, am 11. August Spitaleintritt.

Ursache: Patient erkrankte als letzter Ruhrfall in einem Hause, in dem bereits 3 Personen an Dysenterie krank lagen.

Status praesens: Graziler Bau, dürftiger Ernährungszustand, blasse Gesichtsfarbe, dunkle Schatten um die Augen. Brustorgane, Leber, Milz intakt. Urin frei. Zunge etwas belegt. Abdomen leicht aufgetrieben, Nabel nicht verstrichen. Bei Palpation Schwappen der Därme, Kollern. Schmerzempfindung auf Druck speziell im linken Hypochondrium ausgesprochen. Keine Resistenzen, keine Dämpfung, keine roseolae. Temp. 37,1° C., Puls etwa 110. Stuhl: schleimig-eitrig, mit einzelnen Blutpünktchen, geruchlos. Im gefärbten Präparat fast Reinkulturen von Dysenteriebazillen. Normale Leukozytenwerte am 12. August. Widal am 15. Krankheitstage in Verdünnung 1:100 stark positiv.

Injektion von 20 ccm Ruhrserum am Nachmittag des 11. August.

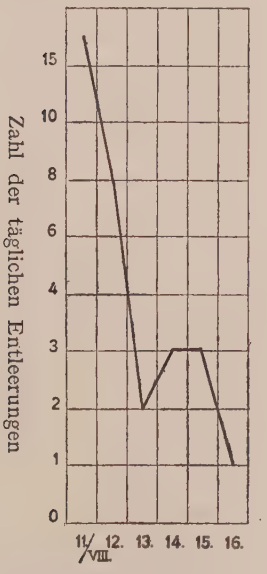
12. August 8 Entleerungen. Allgemeinbefinden etwas gehoben. Hungergefühl stellt sich ein.

13. August 2 Entleerungen. Im Stuhl kein Blut mehr. Fäkulenter Geruch der Stühle. Keine Leibschmerzen. Druckempfindlichkeit fast vollkommen verschwunden. Diazo: schwach positiv.

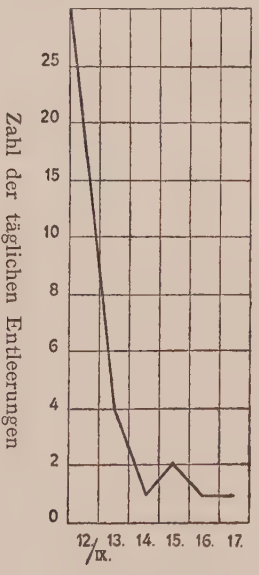
14. August 3 Entleerungen. Keine Tenesmen mehr. Starkes Hungergefühl.

15. August 3 Entleerungen. Dasselbe gute Befinden wie am 14. August. Am 25. August wird Patient als geheilt entlassen. Geringfügiges Schwächegefühl in den Gelenken noch 2—3 Wochen nach der Entlassung wahrgenommen. Exanthem an der Injektionsstelle trat nicht auf.

Serum-
injekt. Stuhlkurve I.



Serum-
injekt. Stuhlkurve II.



II. Clara K., 24 Jahre, Dienstmädchen. Krankheitsbeginn am 8. November, Aufnahme am 12. November.

Anamnese: Erkrankte plötzlich mit Unwohlsein und Leibschmerzen. Zwei Tage vor den Diarrhoen Verstopfung. In der Nacht vom 8.—9. November stellten sich quälende Tenesmen und Durchfälle ein. Etwa 25mal während 24 Stunden nur etwas Schleim und Blut entleert. Appetit ist stark herabgesetzt, mäßige Übelkeit und Kopfschmerzen.

Status praesens: Kräftiger Bau, guter Ernährungszustand, etwas blasse Gesichtsfarbe. Innere Organe ohne Besonderheiten. Zunge dick belegt. Abdomen auf Druck schmerzhaft, besonders links unten. Im linken Hypochondrium mäßige Dämpfung. Analschleimhaut etwas prolabiert. Urin ist frei. Mäßige Vermehrung der Leukozyten. Im Stuhl Dysenteriebazillen. Widal am 7. Tage 1:400 positiv. Injektion von 20 ccm Serum am 12. November nachmittags.

12. November. 16 Entleerungen. Schleimig-eitriger Stuhl mit Blutstreifen.

13. November. 4 Entleerungen. Große Schleimmembranen werden abgestoßen.

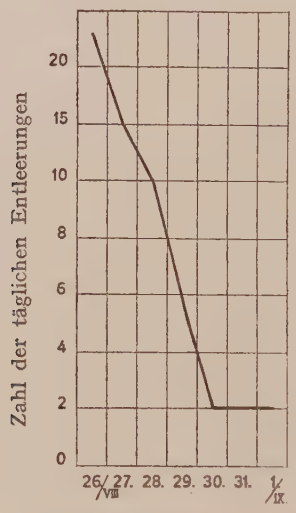
14. November. 1mal Stuhl. Von jetzt ab vollkommenes Wohlbefinden; nur 1—2mal Stuhl in den folgenden Tagen. 27. November geheilt entlassen. Am 26. November tritt großfleckiges, stark juckendes Exanthem an der Injektionsstelle auf, das nach 24 Stunden abblaßt.

III. Frau R. 28 Jahre. Beginn am 22. August. Spitaleintritt am 25. August.

Anamnese: Erkrankte plötzlich ohne Leibschmerzen und sonstige Beschwerden an Durchfällen von Schleim und Blut. Stärkste Tenesmen. Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Kopfschmerzen. Täglich bis 20 Entleerungen.

Status praesens: Mittelkräftiger Bau, guter Ernährungszustand, etwas anämisch. Abdomen bietet normale Konturen, keine Dämpfung, keine Druckschmerzhaftigkeit. Zunge dick, weißlich belegt. Normale Leukozytenzahl. Temp.: 36,9° C. Puls ca. 96.

Serum-
injekt. Stuhlkurve III.



Krankheitstage

Stuhl enthält nur schleimig-eitrige Massen, in denen Dysenteriebazillen mikroskopisch und kulturell nachgewiesen werden. Widal am 5. Krankheitstage 1:50 noch negativ, am 12. Tage 1:300 positiv.

Seruminjektion am 26. August nachmittags.

27. August. 15 Entleerungen, noch viel Schleim mit einzelnen Blutpünktchen.

28. August. 10 Entleerungen. Allgemeinbefinden besser, Zungenbelag stößt sich ab, Hungergefühl tritt auf.

29. August. 5 Entleerungen. Stuhl wird fest, etwas Schleim, kein Blut mehr. Patientin befindet sich auf dem Weg der Besserung.

30. August. 2 Stühle. Vom 31. ab nur 2 Entleerungen täglich. Die Schleimabsonderungen sistierten erst vom 2. November ab vollständig.

10. November. Patientin wird geheilt entlassen. Kein Exanthem bemerkt. Keine Nachkrankheit später aufgetreten.

Fassen wir die Ergebnisse der Serumbehandlung zusammen, so ist ein günstiger Erfolg der Injektionen von Kruseschem Dysenterieserum unverkennbar.

Von 17 genauestens beobachteten Patienten, die injiziert wurden, trat in 12 Fällen eine direkte günstige Beeinflussung des Erkrankungsprozesses auf, in drei Fällen war der Effekt weniger deutlich zu konstatieren, und nur zwei Fälle ergaben ein relativ ungünstiges Resultat.

In diesen beiden Dysenteriefällen handelte es sich um verschleppte Erkrankungen schweren Charakters, die zu spät der spezifischen Therapie unterworfen wurden. Zudem wurde in dem einen Falle ein pädatrophisches Kind injiziert; im andern ein in seinem Kräftezustand heruntergekommener 68jähriger Mann.

In den wenigen Fällen von chronischer Dysenterie, in denen bei erstmaliger Untersuchung die spezifischen Bazillen im Stuhl konstatiert wurden, war die Serumtherapie von zweifelhaftem Erfolg begleitet.

Nach der Seruminjektion pflegte in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Dysenterieerkrankungen die Zahl der Entleerungen rapid zu sinken, damit trat die Euphorie ein; der Appetit besserte sich zusehends, die Tenesmen und Koliken verschwanden. Häufig verschwand auch das Blut aus den ersten Stühlen gleich nach der Einspritzung, während die Schleimabsonderungen noch tagelang, zuweilen noch wochenlang anhielten.

Für die erfolgreiche Wirksamkeit des Serums sprach besonders die direkt im Anschluß an die Injektion erfolgende, unverkennbare Besserung.

Der Verlauf der Erkrankung wird durch die Serumbehandlung wesentlich im Vergleich zur Heilungsdauer der medikamentös behandelten Individuen abgekürzt. Von unangenehmen, aber immerhin leichter erträglichen Nebenwirkungen der Seruminjektion erwähnen wir die an der Injektionsstelle auftretenden Exantheme. Über stärkere Beschwerden als mäßigen Juckreiz wurde von den Befallenen nicht geklagt.

Von Bedeutung für den Erfolg der Serumtherapie bei der Ruhr ist die möglichst frühzeitig ausgeführte Injektion. Je frischer die Fälle zur Behandlung kommen, desto bessere

Erfolge sind zu verzeichnen. Leider werden aber häufig genug protrahierte Fälle in die Spitäler eingeliefert, da manche Kranke einmal während der ersten Tage dieses „Darmkatarrhs" zu sorglos sind, andere wieder die Krankenhausbehandlung und speziell die Einspritzungen scheuen.

Weniger angebracht erscheint nach meinen Beobachtungen die prophylaktische Anwendung des Serums. Das in den Gewebsflüssigkeiten kreisende, passiv übertragene Serum verschwindet im allgemeinen rasch nach der Injektion. Nach meinen Erfahrungen kann trotz der Seruminjektion nach 2—4 Wochen eine Infektion mit Ruhrbazillen und eine Ruhrerkrankung eintreten. Alle Autoren wählten die subkutane Einverleibung des Ruhrserums; intravenöse Injektionen sind bislang nicht ausgeführt worden. Ebensowenig wie ich Schädigungen auf die Seruminjektionen eintreten sah, wurden von den anderen Beobachtern schwerere Serumreaktionen konstatiert. Rosenthal, Vaillard und Dopter stellten in 13 % ihrer Fälle Serumexantheme fest.

Die Serummenge, die von den einzelnen Autoren injiziert wurde, wechselte zwischen 20 und 100 ccm. Die einmalige Injektion von 20 ccm Serum genügt nach meinen Beobachtungen zur Erzielung eines guten therapeutischen Erfolges. Die nochmalige Applikation derselben Menge ist in den Fällen angezeigt, in denen eine günstige Einwirkung auf den Krankheitsprozeß ausbleibt. In schwereren Fällen ist die Injektion der doppelten großen Serummengen auf einmal oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ratsam. An Stelle der großen Serummengen, wie sie speziell von Vaillard und Dopter gegeben wurden, wäre die klinische Verwertung eines hochwirksamen Serums vorzuschlagen.

Die Serumtherapie bei der Ruhr wird sich nur bei den durch Shiga-Krusekeime veranlaßten Dysenterieinfektionen bewähren können. Wir wissen, daß von Flexnerbazillen kein Gift von der Art des von Shiga-Krusebazillen abgegebenen Giftes produziert wird. Soll die Serumtherapie daher in Kraft treten, so muß zuvor der Erreger der jeweiligen Epidemie exakt bestimmt werden. Auch die Krusesera, die neben ihrem Antitoxingehalt noch bakterizide Qualitäten aufweisen, können bei Flexnerepidemien nicht verwertet werden, da Kraus und Dörr nachwiesen, daß sie nicht imstande sind,

gegen die intraperitoneale Infektion mit lebenden Flexnerstämmen zu schützen.

Ebenso wie die erste Ruhrattacke ließen sich nach Vaillards und Dopters Untersuchungen auch die Ruhrrezidive durch eine einmalige Serumreaktion heilen, desgleichen ein Fall von chronischer Ruhr, der bereits 5 Monate hindurch allen medikamentösen Mitteln getrotzt hatte und durch 3 Seruminjektionen geheilt werden konnte.

Über die prophylaktische Verwertung des Ruhrserums berichtet Rosculet günstiges. Er injizierte mit 5 ccm des Wiener Serums 18 gesunde Personen, die in den Häusern von Ruhrkranken wohnten und wählte weitere 18 Gesunde, die in denselben Verhältnissen lebten, zur Kontrolle. Von den 18 Injizierten erkrankte keiner, von den 18 nicht Injizierten erkrankten nachweislich 14 an Dysenterie.

VII. Über das Dysenteriegift.

Die Wirkungsmöglichkeit eines spezifischen Ruhrgiftes mußte schon auf Grund klinischer Erfahrungen angenommen werden. Der so vielfach gebräuchliche Ausdruck einer Toxinämie bei Infektionskrankheiten ist allerdings kaum durch klinische Beobachtungen oder durch exakte pathologische Befunde in den zahlreichen Fällen gerechtfertigt, in denen der Sammelbegriff Toxinämie zur Verwertung gelangt. Die Anwendung des Begriffs Toxinämie sollte sich nur auf die Infektionskrankheiten beschränken, in denen eine tatsächliche Toxinproduktion eines Bazillus experimentell erwiesen ist. Bisher gelingt es nicht in jedem Fall, die Bakteriämie von der echten Toxinämie zu differenzieren. Sehr wahrscheinlich ist nur, daß jede lokale Ansiedlung von Keimen im tierischen Gewebe unter solchen Bedingungen zur Allgemeininfektion des Blutes führen kann, unter denen eine kräftige Virulenz der Bazillen, eine schwach ausgeprägte Widerstandskraft des Organismus und günstig gelegene Eintrittspforten der Infektionskeime ins Blut obenan stehen. Ich betonte daher bereits, daß die negativ ausgefallenen bakteriologischen Blutuntersuchungen bei der bazillären Dysenterie keineswegs zu der strikten Annahme, daß unter keinen Bedingungen Ruhrbakterien im Blut kreisten, berechtigten.

Sehr zahlreiche bakteriologische Blutuntersuchungen bei den differentesten Infektionskrankheiten führten mich zu der Annahme, daß jede Infektion, sei sie leichten oder schweren Charakters, sei sie durch toxinbildende oder solche Infektionsträger verursacht, denen eine Giftsekretion fehlt, zur gelegentlichen Verbreitung der Keime in den Gewebsflüssigkeiten führen kann.

Bei der bazillären Dysenterie tritt, wie schon klinische Beobachtungen lehrten, jedoch die Toxinämie in den Vordergrund. Die Annahme der Wirksamkeit toxischer Substanzen auf Grund rein klinischer Erfahrungstatsachen findet sich bei einer Reihe von Infektionskrankheiten ausgesprochen. So haben wir im stadium algidum bei der Cholerainfektion in der lähmenden Einwirkung eines Choleragifts auf Zirkulation und Wärmezentrum den typischen Ausdruck einer Vergiftung zu erkennen. Bei der typhösen Infektion schreiben wir den gelösten Proteïnsubstanzen der Bakterienleiber die schweren Allgemeinerscheinungen zu, die wir auch ohne Vorherrschen der gewöhnlichen klinischen Typhussymptome wie etwa der Darmerscheinungen kennen. In Fällen von fehlenden oder geringfügigen Darmstörungen können Bazillen von ganz enormer Giftigkeit aufgelöst sein und zum tötlichen Ausgang führen. Ebenso ist bei der Pest durch klinische Beobachtungen die Existenz eines spezifischen Pestgiftes gesichert.

Soweit uns nur klinische Erfahrungen unterrichteten, müssen wir bei dem Dysenteriebazillus ebenso die Anwesenheit und Wirksamkeit eines spezifischen Toxins supponieren. Im Gegensatz zu Kruses Anschauung, daß der klinische Verlauf der Ruhr, seltene Fälle ausgenommen, nicht dem Bilde einer Vergiftung entspreche, kann ich auf Grund meiner klinischen Beobachtungen sagen, daß eine größere Reihe von Symptomen für die Auffassung der Ruhrerkrankung als einer Toxikose sprechen.

Der Erkrankungsprozeß lokalisiert sich bei der Ruhr auf einer bestimmten, mehr oder weniger ausgedehnten Darmoberfläche, in der er zu tiefergehenden Veränderungen, vom leichtesten Katarrh bis zu tiefen Ulzerationen der Schleimhaut führt. Von hier aus erfolgt die Toxinbildung und der Gifttransport ins Blut, der als hervorstechendste Symptome eine hochgradige Abmagerung mit lange anhaltendem Schwächegefühl, akute Erscheinungen von seiten des Herzens, inkonstantes Verhalten des Fiebers zeigt, ferner treten in der Rekonvaleszenz einige Nachkrankheiten, wie besonders seröse Gelenk- und Sehnenscheidenentzündungen, Konjunktividen auf, die auf eine toxische Einwirkung ihre Entstehung zurückführen lassen. Die spezifischen Bakterien wurden von mir ebenso wenig in den serösen Ausschwitzungen, wie im Blut der an Dysenterie erkrankten Menschen nachgewiesen.

Wir sehen, daß wir vom klinischen Standpunkt zur Annahme einer Giftwirkung im Organismus einige Berechtigung haben.

Die enorme Giftigkeit der Ruhrbazillen für den tierischen Organismus war bereits den Entdeckern der Keime bekannt. Shiga konnte Kaninchen durch die subkutane Injektion von $^1/_{10}$ Öse lebender Kultur töten. Conradi stellte danach die Giftigkeit der durch Chloroform abgetöteten Ruhrkeime fest. Besonders wurde eine starke Giftwirkung für Kaninchen von den einzelnen Autoren konstatiert.

Die ersten Versuche, das Ruhrgift aus den Kulturen zu erhalten, führten zu der Annahme, daß dies Gift in den Bazillenleibern selbst enthalten und nicht nach Art der Diphtheriegiftgewinnung in den Kulturfiltraten zu suchen sei. Das Ruhrgift war nach dieser Ansicht den Endotoxinen zuzurechnen.

Diese von R. Pfeiffer auf Grund von eingehenden Untersuchungen über die Gifte der Choleravibrionen gewählte Bezeichnung gilt für sämtliche Bakteriengifte, die an die Leibessubstanz der Bakterien geknüpft sind und dadurch in Freiheit gesetzt werden, daß die Bakterien einer Auflösung verfallen.

Zwischen Toxinen und Endotoxinen sollten nun durchgreifende Unterschiede bestehen, von denen als bedeutungsvollstes Unterscheidungsmerkmal angenommen wurde, daß Injektionen von Endotoxinen nicht Anti-Endotoxine auslösen, sondern daß der tierische Organismus durch wiederholte Endotoxindosen lediglich eine Steigerung der Empfindlichkeit erfährt.

Die Untersuchungen von Conradi, Neißer-Shiga, Vaillard und Dopter, wie meine früheren Untersuchungen über das Dysenteriegift schienen dafür zu sprechen, daß das Gift der Ruhrbazillen der Gruppe der Endotoxine zugehöre. Schon Kruse machte die kurze Mitteilung in seinen ersten Arbeiten über die Ruhr, daß von diesem Erreger keine besonders kräftigen Toxine gebildet wurden. Kruse suchte die Gifte in den Kulturfiltraten der Ruhrbakterien.

Die Methode zur Gewinnung von Endotoxinen aus den Ruhrbazillen verwertete zunächst Conradi. Auf einem schwach alkalischen, 3 % Fleischwasseragar mit Zusatz von 1 % Tropon wurden von Conradi Massenkulturen in 20 cm im Durchmesser haltenden Doppelschalen angelegt. Nach 20stündigem Verweilen im Thermostaten

wurden die Bakterienrasen steril abgekratzt, die zähflüssige Masse mit $^2/_3$ ihres Volums 0,85% Kochsalzlösung versetzt und in Röhrchen 24—48 Stunden bei 37,5° C gehalten. Die überstehende, leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit wurde dann abpipettiert, mit der fünffachen Menge physiol. Kochsalzlösung versetzt und durch Berkefeldfilter filtriert. Das auf seine Sterilität geprüfte Filtrat wurde im Vakuum auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volums eingedampft. In dem Rückstand war dann das wasserlösliche Bakteriengift enthalten.

Durch diese aseptische Autolyse erhielt Conradi bakterienfreie Giftlösungen, die bei intravenöser Injektion von 0,1 ccm Kaninchen von 1½—3 kg innerhalb von 48 Stunden töteten. Nach einer Dosis von $^1/_{15}$ ccm starben einzelne Tiere erst nach 4—6 Tagen.

Bouillonkulturfiltrate, die selbst in Mengen von 15 ccm injiziert wurden, wirkten weder bei intravenöser, noch intraperitonealer, noch subkutaner Injektion tötlich, ob die Kulturen 8, 14 Tage oder 4 Wochen alt waren.

Wurde die aseptische Autolyse länger als 2 Tage fortgesetzt, so erhielt Conradi weit schwächer wirksame Giftlösungen. Eine gleiche Abnahme der Toxizität trat nach dem Zusatz von Toluol, Chloroform usw. vor der Autolyse ein.

Die pathologischen Darmerscheinungen beschränkten sich im wesentlichen auf den Dickdarm, dessen Schleimhaut, speziell im letzten Drittel, geschwollen, schwärzlich verfärbt und geschwürig zerstört an mehreren Stellen war.

Eine andere Methode zur Darstellung löslicher Gifte aus den Ruhrbazillen wandten Neißer und Shiga an. Diese Autoren schwemmten eine Agarkultur in 10 ccm physiol. Kochsalzlösung auf, töteten die lebenden Bakterien durch Erwärmen bei 60° C ab und filtrierten nach 48stündiger Autolyse bei 37° C durch eine Reichelkerze. Von ihren Giftlösungen töteten 0,2—0,5 ccm Kaninchen intravenös injiziert innerhalb 2 Tagen.

Wie Conradi fanden auch Neißer und Shiga bei der Sektion der verendeten Tiere starke Hyperämie des Dünndarms, dessen Inhalt Schleim und Eiter enthielt.

Vaillard und Dopter kamen in ihren ersten Versuchen, echte lösliche Ruhrtoxine durch Filtration von Bouillonkulturen zu gewinnen, zu ähnlichen Schlüssen wie Kruse, Conradi und wie ich in meinen ursprünglichen Giftgewinnungsversuchen. Sie erhielten

atoxische Filtrate von fünftägigen Bouillonkulturen, von denen kräftige Kaninchen 20—50 ccm intraperitoneal ohne gröbere Schädigungen vertrugen. Dagegen waren ihre Versuche mittelst der Methode der aseptischen Autolyse brauchbare Giftstoffe zu erhalten, von Erfolg gekrönt. Sie digerierten die durch Hitze (58°) oder Chloroform abgetöteten, in sterilem Wasser aufgeschwemmten Bazillen in geschlossenen Kölbchen 20—40 Tage bei 37° C. Von der überstehenden Flüssigkeitsschicht, die bazillenfrei war, töteten ½—1 ccm kräftige Kaninchen bei intravenöser Injektion in 18—24 Std. Bei subkutaner Einspritzung von 1,5—2 ccm verendeten die Kaninchen nach 5—11 Tagen unter den klinischen Symptomen von Diarrhöen und Paresen. Zur Tötung von Hunden waren größere Autolysatmengen, 5—10 ccm, notwendig, was mit der Beobachtung übereinstimmte, daß Hunde auch durch relativ große Dosen lebender Kulturen (1—2 Agarkulturen) bei subkutaner Injektion erst zum exitus kamen.

Die Sektionsergebnisse Vaillards und Dopters stimmen mit den vorgenannten Conradis ziemlich überein: Die Dickdarmschleimhaut war ödematös, an einzelnen Stellen zeigten sich Ekchymosen und punktförmige Nekrosen auf der Faltenhöhe.

Meine ursprünglichen Versuche, von Shiga-Krusebazillen wirksame Toxine zu gewinnen, fußten auf demselben Prinzip wie die Untersuchungen von Conradi, Vaillard und Dopter, und die von Neißer und Shiga.

Zu meinen Versuchen, wirksames Dysenteriegift zu erhalten, ging ich von der Methode MacFadyens und Rowlands aus, die mittelst eines komplizierten sinnreichen Apparates und bei Verwendung tiefer Temperaturen giftige Extrakte aus dem Protoplasma einzelner Bakterien gewinnen konnten.

Da mir ein derart komplizierter Apparat, wie ihn MacFadyen und Rowland benutzten, leider nicht zur Verfügung stand, versuchte ich mittelst manueller Zerreibung von mit flüssiger Luft übergossenen Bakterien eine möglichste Zertrümmerung derselben herbeizuführen.

Agarkulturen in Kolleschen Flaschen wurden mit einem Shiga-Krusestamm, von dem $^1/_{20}$ Kultur ein mittelschweres Kaninchen in 48 Stunden tötete, geimpft und etwa 24 Stunden im Brutschrank bei 37° C gelassen. Danach wurde der Rasen mit möglichst wenig physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und die

Aufschwemmung im Vakuumexsikator bei Zimmertemperatur getrocknet. Es resultierte eine blättrige, splittrige, graugelbliche Masse. Diese getrocknete Bakterienmasse wurde öfter mit flüssiger Luft übergossen und mit dem Pistill mit Anwendung stärksten manuellen Drucks zerrieben, so lange, bis im mikroskopischen Präparat nur noch ganz vereinzelte intakte Ruhrbazillen sichtbar waren. Danach wurde die Bakterienmasse mit etwa 20—40 ccm steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zur Befreiung von bei diesen Prozeduren etwa hineingelangten Keimen durch die Pukallzelle filtriert. Schließlich wurde eine wasserhelle, sterile Flüssigkeit erhalten, die zur Injektion tauglich schien.

Die giftige Wirkung dieser Zellflüssigkeiten charakterisierte sich folgendermaßen: 0,5—0,2 ccm genügten, um 1500—2000 g schwere Kaninchen in etwa 18—24 Stunden zu töten; 0,1 ccm verursachte in einigen Fällen innerhalb 48 Stunden den Tod der Versuchstiere; in andern Fällen rief diese Dosis das charakteristische Symptombild hervor, das dem Krankheitszustand nach Injektionen lebender oder abgetöteter Ruhrbazillen analog war. Das beste Resultat erhielt ich bei einer intravenösen Injektion von 0,05 ccm Zellflüssigkeit, die den Tod des Tieres nach 36 Stunden nach sich zog.

Im allgemeinen schien nach meinen Befunden eine zwischen 0,1—0,05 ccm liegende Dosis geeignet, kräftig entwickelte Kaninchen von 1800—2000 g mit allerdings sehr schweren Gesundheitsschädigungen am Leben zu erhalten.

Die klinischen Erscheinungen vor dem Exitus und nach subletalen Dosen waren den Befunden anderer Autoren analog: Konstant war eine intensive Abmagerung der Versuchstiere, die bei Tieren von mittlerem Gewicht bisweilen innerhalb 2—3 Tagen 200—400 g betrug. Ebenso regelmäßig trat ein starker Temperaturabfall ein, der auf meist 2—3° C kam. Durchfälle waren nur bei einer kleinen Zahl von Tieren zu konstatieren. Paresen und Paralysen der Extremitäten, zunächst der hinteren, traten nach 16—24 Stunden gewöhnlich auf.

Wir sehen also, daß die klinischen Erscheinungen genau den Symptomen entsprechen, die bei Injektionen lebender oder abgetöteter Bakterien eintreten. Die Sektionen ergaben im wesentlichen eine starke Füllung des Dünndarms im Vergleich zu der des Dickdarms, seltener Hyperämie der Dickdarmschleimhaut, Fehlen jeglicher Geschwürsbildung an der Bauhinschen Klappe oder im Dickdarm selbst.

Der von mir hergestellte toxische Bakterienextrakt besaß eine beschränkte Haltbarkeit: es bedurfte nach achttägigem Aufbewahren der Flüssigkeit im Eisschrank einer weit größeren Dosis zur Tötung der Kaninchen.

Bakterizide wie antitoxische Qualitäten des Blutserums der behandelten Tiere konnte ich nicht nachweisen.

Besredka verwandte 16—18stündige Agarkulturen, die er in physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmte, durch 1stündiges Erhitzen auf 60° C abtötete und trocknete im Vakuum. Dann verrieb er 1 g der trockenen Bakteriensubstanz mit 0,3—0,45 g trockenen Kochsalzes im Achatmörser 1 Stunde lang zu einem feinen Pulver. Zu diesem fügte er unter fortwährendem Reiben tropfenweise 1—2 ccm aq. destill. hinzu, so daß die Konzentration physiologischer Kochsalzlösung erreicht wurde. Sodann schüttelte er die Mischung nochmals und ließ sie bis zum nächsten Tage absetzen; alsdann zentrifugierte er scharf, bis alle Bazillenleiber aus der Flüssigkeit entfernt waren. Es restierte eine opaleszierende Flüssigkeit, von der $^1/_{80}$ ccm ein 1800 g schweres Kaninchen sowie weiße Ratten in 2—3 Tagen tötete; weiße Mäuse wurden bei intraperitonealer Impfung bereits durch 0,0006 bis 0,0003 ccm dieser Lösung in 48 Stunden getötet.

Nach Conradis, Neißer-Shigas, Lüdkes und Besredkas Untersuchungen schien danach das Gift der Ruhrbazillen ein Endotoxin zu sein. Dafür sprachen einmal die fehlgeschlagenen Versuche, in keimfreien Filtraten älterer Bouillonkulturen echte Toxine nachzuweisen, ferner die Gewinnungsmethode dieser Ruhrgifte und schließlich ihre Eigenschaft, durch wiederholte Injektionen die Empfindlichkeit des Tieres zu steigern, statt zur Produktion von wirkungskräftigen Gegenkörpern zu führen.

Im Jahre 1904 erschienen drei Arbeiten über die Gewinnung von echten Ruhrtoxinen, die Publikationen von Rosenthal, Todd, Kraus und Dörr.

Im Februar berichtete Rosenthal in Moskau über ein von alkalischer Martinscher Bouillon erhaltenes, lösliches Ruhrgift. Junge (5-tägige) Kulturen ergaben nur schwache Giftwirkung, indem 5 ccm des Filtrats fast unwirksam waren, ebenso entwickelten sich auf neutraler, saurer oder stark alkalischer Bouillon nur schwache Toxine, desgleichen bei Anaërobiose.

Von drei Wochen alten Bouillonkulturen wurde ein Filtrat ge-

wonnen, das in Mengen von 0,2—1,0 ccm kräftige Kaninchen tötete. Meerschweinchen zeigten dem Gift gegenüber eine weit stärkere Resistenz. Subkutan injiziert führte das Toxin bei Kaninchen zu Diarrhoen Abmagerung, Hypothermie und Paresen der hinteren Extremitäten. Ebenso wie die Injektion der Ruhrbazillen erzeugte das Toxin eine hämorrhagische Infiltration der Dickdarmschleimhaut und zirkumskripte, oberflächliche Nekrosen. Von weiteren Eigenschaften des Rosenthalschen Toxins wäre zu erwähnen, daß sich dasselbe gegen hohe Temperaturgrade im Gegensatz zum Diphtherietoxin sehr resistent erwies, erst Temperaturen von 70—100° schwächten seine Wirksamkeit ab, schwache Säuren schädigten es nicht, erst 4% Salzsäure oder Natronlauge zerstörte das Gift. Durch Alkohol wurde es gefällt.

Rosenthal glaubte die Toxinproduktion seiner Ruhrbazillen auf deren besondere Giftigkeit oder auf Eigentümlichkeiten seiner Nährböden zurückführen zu können.

Im Oktober 1904 erfolgte eine Veröffentlichung von Todd, der ebenfalls über eine gut wirksame Toxinbildung in älteren, alkalischen Bouillonkulturen berichtete. Todd setzte seiner lackmusneutralen Bouillon noch 7 ccm Normalnatronlauge pro Liter hinzu. In 4—6 Wochen alten Kulturen fand er die wirksamsten Gifte (1,0 ccm = tötliche Dosis) danach konstatierte er eine Abnahme der Giftigkeit.

Auch Todd konstatierte, daß einstündiges Erhitzen auf 70° das Ruhrtoxin nicht zerstörte und daß seine Wirksamkeit 4½ Monate hindurch unverändert blieb. Die Sektionsprotokolle Todds stimmten mit denen von Rosenthal überein. Ebenso waren die Beobachtungen Todds mit denen Rosenthals im Einklang, die feststellten, daß subkutane und intraperitoneale Injektion erst in größeren Dosen schädliche Wirkungen hervorriefen. Meerschweinchen vertrugen die 50-fach letale Dosis für Kaninchen; wie Kaninchen waren auch Pferde für das Gift recht empfänglich.

Von Bedeutung war auch die Angabe Todds, daß Flexnerkulturen keine Toxine lieferten.

Ebenfalls im Oktober 1904, also unabhängig von Todd und Rosenthal, berichtete Kraus, der seine Arbeiten über das Dysenterietoxin später mit R. Dörr fortsetzte, über Versuche, die in Bouillonkulturen lösliche Ruhrgifte nachwiesen.

Ich hebe die wesentlichsten Beobachtungen der beiden um die Gewinnung des Ruhrgiftes verdienten Autoren hervor:

Die von Kraus und Dörr gewonnenen Toxine waren für Kaninchen stark wirksam, aber nicht für Meerschweinchen und ließen sich bereits aus zehntägigen Bouillonkulturen darstellen. Ebenso ließ sich aus 24-stündiger Agarkultur mittelst physiologischer Kochsalzlösung eine Flüssigkeit nach einstündigem Schütteln und der Filtration der Bakterienaufschwemmung gewinnen, die für Kaninchen giftig war.

Durch den Nachweis des spezifischen Antitoxins suchten Kraus und Dörr die Existenz eines echten Ruhrtoxins sicherzustellen.

Von Bazillen des Typus Flexner gewannen Kraus und Dörr wie vorher schon Todd keine Toxine.

In den Angaben Todds wie in denen von Kraus und Dörr finden sich einige Differenzen, die sich jedoch lediglich auf technische Momente beziehen.

Kraus und Dörr erhielten kräftig wirksame Toxine schon von 10-tägigen Kulturen, Todd von 3—6-wöchentlichen; bei dreiwöchentlichen Kulturen betrug die letale Dosis nach den Angaben der Wiener Forscher 0,5—0,3 ccm, während Todd 1,0 ccm als tötliche Dosis angab.

Für den Toxincharakter der Ruhrgifte sprach die Möglichkeit, spezifische Antitoxine gegen das Toxin zu erzeugen. Gegen die Endotoxintheorie bei der bazillären Dysenterie schien zudem noch die leichte Auslaugbarkeit der Gifte aus den Agarkulturen zu sprechen.

Im Mai 1906 erfolgte dann noch eine Publikation von Vaillard und Dopter, die sich mit den in Frankreich grassierenden Ruhrepidemien beschäftigte. Auch diese Autoren erhielten von in Martinscher Bouillon gewachsenen 20-tägigen Kulturen ein Filtrat, von dem 0,25 ccm bei intravenöser Injektion Kaninchen von 2 kg Gewicht in 12—16 Stunden tötete. Mit ihrem durch Injektion von Bazillen wie Toxinen gewonnenen Pferdeserum vermochten sie sowohl die durch Shiga-Kruse- wie die durch Flexnerbazillen hervorgerufenen Erkrankungsfälle günstig zu beeinflussen.

Auch Flexner und Sweet nahmen wie Vaillard und Dopter an, daß von den Ruhrbazillen nur Endotoxine zu gewinnen seien.

Im Frühjahr 1905 nahm ich die Untersuchungen über den Charakter des Ruhrgifts von neuem auf. Nachdem die Versuche, durch eine komplizierte Gewinnungstechnik das Gift, wie die Zertrümmerung

der Ruhrbazillen bei der Temperatur der flüssigen Luft, fehlgeschlagen waren, wurde in großen Versuchsreihen die ursprüngliche Methodik der Toxingewinnung geprüft.

Zu dem Ende wurden verschiedene alte Bouillonkulturen, die sowohl bei 37° gehalten wurden, als auch entsprechende Kulturen, die in niederen Temperaturgraden gezüchtete Dysenteriebazillen enthielten, filtriert und die keimfreien Filtrate auf ihre Giftigkeit geprüft. Andererseits wurden die Dysenteriebazillen in Bouillon mit verschiedenen Zusätzen, in eiweißfreien Nährböden, in mit Hirnsubstanz hergestellten Nährböden gezüchtet und die Toxinwirkung der gewonnenen Filtrate im tierischen Organismus beobachtet. Schließlich wurden die Bakterien auf Bouillon, die in flache Schalen mit möglichst großer Oberfläche gebracht war, verimpft und nach verschiedenen Terminen die Giftwirkung konstatiert.

Zu den Versuchen wurde ein Krusestamm benutzt, von dem $^1/_{10}$ Öse ein kräftiges Kaninchen von ca. 2500 g bei intravenöserApplikation in 48 Stunden zum exitus brachte.

In älteren, wenigstens 3 Wochen alten Bouillonkontrollkulturfiltraten wurde, wenn auch recht selten, ein blitzartiger Kollaps einzelner Tiere beobachtet. Analog den K o l l e schen Beobachtungen über das Pestgift glaube ich auch hier annehmen zu dürfen, daß es sich nicht um spezifisch wirksame Giftstoffe handelte, sondern eher um die auch in alten Cholera- und Txphusbouillonfiltraten nachgewiesenen Ptomainsubstanzen.

Die Inkubationsdauer nach der Injektion betrug in den meisten Fällen einige Stunden bis 2—3 Tage.

In wieder anderen, relativ seltenen Fällen wurde nach Injektion mittlerer Dosen keine eigentliche Inkubationszeit konstatiert; die Tiere gingen erst nach einigen Wochen unter den Zeichen einer stärkeren Abmagerung und schließlicher Erschöpfung zugrunde.

Ich setze diesen „Dysenteriemarasmus“ in Parallele mit der außerordentlichen Schwächung, dem intensiven Mattigkeitsgefühl einzelner, schwer an Ruhr erkrankter menschlicher Individuen. Solche Erscheinungen sind wohl nicht auf Rechnung der profusen Durchfälle zu setzen, vielmehr finden sie ihre Erklärung in der toxischen Schädigung des Ruhrgifts im Organismus.

Die Filtrate gewöhnlicher Bouillonkulturen, in denen die Bazillen 14 Tage bis zu 4 Wochen gewachsen waren, wirkten in Dosen von etwa

1—3 ccm für Kaninchen letal; jüngere Bouillonkulturfiltrate töteten erst in größeren Dosen, 5—10 ccm, die Tiere.

Dagegen wirkten die gleichaltrigen Dysenteriebouillonkulturen bereits in Mengen von 0,1—0,2 ccm bei intravenöser Injektion tötlich.

Die größere Giftigkeit dieser ältern Kulturen scheint jedoch weniger zugunsten eines frei in die Bouillon sezernierten Toxins zu sprechen. Wurden mikroskopische Präparate dieser 4 Wochen alten Kulturen durchmustert, so waren neben zerfallenen Bazillen meist Involutionsformen im Präparat deutlich erkennbar. Danach erscheint mir die Annahme berechtigt, daß aus diesen ausgelaugten, zerfallenen Zellen die Giftstoffe ausgetreten waren.

Ich will meine übrigen Experimente nur kurz erwähnen: Von eiweißfreien Nährböden, von mit Leucin-Glykokoll versetzten Nährböden wurden keine Toxine erhalten. Die ersteren Befunde stimmen mit Dörrs Versuchen überein, der ebenso in eiweißfreien Nährlösungen Toxine nicht konstatieren konnte, aber auch die nicht filtrierte Kultur, die die Bakterienleiber selbst in Suspension enthielt, war gleichfalls atoxisch.

Von dem allgemeinen Gesichtspunkt ausgehend, daß ein stärker wirksames Toxin auch die Bildung von kräftiger wirksamen Antitoxinen anregt, wurde nun die Zusammensetzung der gebräuchlichen Nährböden in verschiedener Weise variiert, um eine möglichst ausgiebige Toxinproduktion zu erhalten. Von Hirnnährböden, die nach Zinno ein sehr stark wirksames Diphtherie- und Tetanustoxin ergaben, wurden keine erheblicher wirksamen Dysenterietoxine erhalten.

Die relativ günstigsten Erfolge erzielte ich mit einfachen, gut alkalischen Bouillonkulturen, die in flachen Schalen die Nährflüssigkeit enthielten und dem Luftzutritt eine möglichst große Oberfläche boten. Zehntägige Kulturen von Krusestämmen, bei 37° C. gehalten, erzeugten in der Bouillon so ein ziemlich energisch wirksames Gift, so daß durchschnittlich 0,1—0,05 ccm der Filtrate innerhalb von 24 bis 48 Stunden den Tod kräftiger Kaninchen zur Folge hatte. Überlebende Tiere, die mit dieser Toxindosis behandelt waren, boten 3 bis 4 bis 5 Tage die schwersten Krankheitserscheinungen dar, aber in der Mehrzahl dieserFälle gingen selbst die deutlich ausgesprochenen Paresen der Extremitäten wieder zurück. Die in gleicher Weise gewonnenen Filtrate von Flexnerstämmen ergaben dagegen — zu 3—5 ccm intravenös eingeführt — keine toxische Wirkung. Danach schienen wirk-

same Toxine von diesem Stamm im Gegensatz zum Kruseschen Stamm nicht sezerniert zu werden.

Ähnliche Versuchsresultate, die durch intravenöse Injektion von Krusestämmen bei Kaninchen angestellt wurden, erhielt ich auch mit Bazillenextrakten, die in der Weise bereitet wurden, daß 24-stündige Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und diese Abschwemmungen 1 Stunde im Wasserbad bei 60° erwärmt wurden. Der exitus trat in den Dosen von $^1/_{20}$—$^1/_{40}$ Kultur bei intravenöser Einspritzung der Kaninchen gewöhnlich ein. Im subkutanen Gewebe wurde das Gift gebunden, da weit größere Dosen (meist $^1/_4$ Kultur) den exitus veranlaßten.

Es muß hinzugefügt werden, daß verschiedene Dysenteriestämme eine für Kaninchen wenigstens ungleich giftige Wirkung ausübten.

In Übereinstimmung mit den neueren Untersuchungen über das Ruhrgift konnte ich somit feststellen, daß zwischen dem aus Bouillon nach der alten Giftgewinnungsmethode hergestellten Giften und den Agargiften keine irgendwie bemerkenswerten Unterschiede bestehen.

Kolle, Heller und de Mestral fanden in 15—20-tägigen Bouillonkulturen die beste Giftwirkung; erst nach längerer Bebrütung nahm die giftige Wirkung ab. Außer diesem Bouillongift verwandten sie „Waschwassergifte", die sie durch Abschwemmung frischer Agarkulturen mit Kochsalzlösung und scharfes Zentrifugieren herstellten. Ein weiteres „Aggressingift" stellten sie in der Weise her, daß sie Agarkulturen mit sterilem destilliertem Wasser abschwemmten, 2 Tage lang schüttelten und die Emulsion durch Zentrifugieren und Filtrieren von den Bakterienleibern befreiten.

Klein kam zu der Annahme, daß die ausgelaugten Bakterienkörper (Endotoxine) eine wichtige Rolle bei der Erzeugung des antitoxischen Dysenterieserums spielen, und daß den Endotoxinen der Ruhrbazillen eine ganz besondere Stellung zwischen den schon bekannten Endotoxinen (Typhus, Cholera) eingeräumt werden muß; von diesen letzteren unterscheide sich das Dysenterietoxin dadurch, daß es im Tierkörper ein antitoxisches Serum wie die echten Toxine (Tetanus, Diphtherie) zu erzeugen imstande sei. Ich kann dieser Ansicht Kleins nur in dem Sinne beistimmen, daß im allgemeinen eine scharfe Differenzierung zwischen Toxinen und Endotoxinen immer mit den tatsächlichen Verhältnissen kollidiert.

Diese Versuche über die Toxinproduktion der Dysenteriebazillen gaben zu einigen Erörterungen über Toxinbildung der Typhus-, Coli-, Dysenteriegruppe im allgemeinen Anlaß.

Zunächst würde die Tatsache, daß einzelne Autoren bald eine stärkere, bald eine schwächere Giftwirkung ihrer filtrierten Dysenteriekulturen erhielten, dafür sprechen, daß auf den Zeitpunkt der Bildung wie des Abbaus des Giftes einiger Wert zu legen ist. Weiter ist durch Anwendung besonderer Züchtungsverfahren die Produktion von Giften von verschieden starker Wirkungsweise zu konstatieren. Die Annahme, daß die Toxinbildung von der Wahl des Nährbodens, resp. der Wahl äußerer günstiger Bedingungen, wie z. B. reichlicheren Luftzutritts, Wachstum auf großen Oberflächen, abhängig ist, ist gewiß berechtigt. Und eine weitere Hauptschwierigkeit liegt in der Beschaffung eines passenden Versuchstieres, für das das Toxin giftig wirkt.

Beim Dysenterietoxin sind wir der letztgenannten Schwierigkeit enthoben: Wir besitzen im Kaninchen ein Versuchstier, das exquisit empfindlich gegen das Gift ist. Endlich ist noch der Bakterienstamm für die Erzeugung eines brauchbaren Toxins von erheblicher Bedeutung. So verwendet man bekanntlich in den verschiedenen Instituten zur Darstellung von Diphtheriegift ganz besonders geeignete Stämme, da nicht jeder, wenn auch noch so virulente Diphtheriebazillus sich zur Toxinentwicklung eignet. Es scheint zum wenigsten merkwürdig, daß von Flexnerbazillen, von Pseudodysenteriebazillen sowohl nach meinen wie den Versuchen anderer Autoren keine irgendwie bemerkenswerte Toxinbildung zu erhalten ist. Trotzdem sind die kulturellen und klinischen Differenzen zwischen Shiga-Krusestämmen und Flexnerstämmen nicht so durchgreifend, daß wir die beiden Spielarten auch biologisch als zwei gänzlich differente Stämme auffassen dürften.

Es scheint neuerdings, daß sich die strengen Unterschiede zwischen sekretorischen Toxinen und den durch Zerfall der Leibessubstanz frei werdenden Endotoxinen überbrücken lassen. Schon vom klinischen Standpunkt aus ist eine exakte Differenzierung da nicht angängig. Wir kennen zudem die Art, in der die Sekretion der Gifte von den Bakterien im lebenden Körper erfolgt, nicht.

Wenn wir die mannigfachen Funktionen der Bakterienzelle ins Auge fassen, erscheint es wenig zweckmäßig, daß einzelne Arten ihre

Giftstoffe in sich retinieren, so daß — analog dem Zerfall gewisser Drüsenzellen — mit der Ausscheidung dieser Gifte auch ein Absterben der Zellen verbunden ist. Mehr Wahrscheinlichkeit hat wohl die Anschauung für sich, die allen Bakterien eine Sekretionsfähigkeit während ihres Lebens zuspricht, so daß je nach dem anatomischen Bau der Zelle leichter oder schwerer eine Diffusion oder eine Sekretion der überschüssigen Substanzen zustande kommt.

Meine Versuchsergebnisse der Giftbildung bei Typhus- wie Dysenteriebazillen scheinen dafür zu sprechen, daß das toxische Element nicht ein absolut notwendiger Bestandteil der Komposition des Bakterienprotoplasmas ist, sondern je nach ungünstigen oder günstigen Umständen, je nach der Art des Stammes, das Gift in das umgebende Medium abgegeben werden kann. Daneben bleibt noch ein größerer oder kleinerer Bestandteil des toxischen Prinzips, das vielleicht beim Durchtritt durch die Zellhülle eine besondere Aktivierung erfährt, auf dem Protoplasma fixiert und kann als lösliches Endotoxin nach dem Absterben der Zelle nachgewiesen werden.

Für die Herstellung des Dysenterietoxins ist der Alkaleszenzgrad der geimpften Bouillon von großer Bedeutung. Schon Rosenthal gab an, daß saure, wie stark alkalische Bouillonkulturen nur sehr schwach wirksame Gifte lieferten. Desgleichen erzielte Todd mit nur schwach alkalischer Bouillon schlechte Ergebnisse. Todd setzte deshalb 7 ccm Normalnatronlauge per Liter seinen Kulturen zu. Dörr unterwarf die Frage des zur Toxinproduktion notwendigen Alkaleszenzgrades einer eingehenden Prüfung. In sauer reagierenden Bouillonkulturen verschiedenen Alters wurden nennenswerte Toxinmengen nicht gefunden. Bei neutralen Bouillonkulturen wurde zugleich mit einer raschen Steigerung der Alkaleszenz etwa von der 7. Woche ab auch ein Emporschnellen der Toxizität beobachtet. Bei stark alkalischen Bouillonen bildete derselbe Stamm nicht nur in 5 Tagen Toxine von erheblicherer Menge, sondern es sank nach etwa 3 Wochen die letale Dosis auch auf 0,1 ccm herab. Auch hier stieg nach Dörr der Toxingehalt mit zunehmender Alkalinität der Kultur, allerdings nur bis zu einer gewissen Grenze.

Eigene Nachprüfungen dieser Versuche Dörrs bestätigten mir die Wichtigkeit der Alkaleszenz der Bouillon für die Toxinbildung.

Das Alkaleszenzoptimum wurde erhalten, wenn einer lakmus-

neutralen Bouillon noch 3 g krystallisierter Soda pro Liter hinzugefügt wurden. Nach Dörrs Untersuchungen bestand auch hier wieder ein gewisser Parallelismus zwischen Alkali- und Giftbildung. In Kurven ausgedrückt entsprach einem steileren Anstieg der Alkaleszenzkurve auch ein rasches Anwachsen der Giftigkeit. Auch war, wie Dörr fand, die Kahmhautbildung der Bouillon ein direkter Indikator erhöhter Toxinproduktion. Die an Gift reichsten Bouillonkulturen bildeten auch sehr rasch dicke Kahmhäute.

Die höchste Giftkonzentration in Bouillonkulturen wird meist gegen den 15.—21. Tag erreicht. Die wirksamste Einführung des Toxins ist die intravenöse, für die Intoxikation auf subkutanem Wege sind sehr viel größere Giftdosen nötig.

Beispiele: Kaninchen von 1850 g Gewicht erhält 5,0 ccm Toxin subkutan: Exitus nach 3 Tagen.

Kaninchen von 1710 g Gewicht erhält 1,0 ccm Toxin subkutan: bleibt am Leben.

Kaninchen von 1800 g Gift erhält 0,08 ccm des gleichen Toxins intravenös: Exitus nach 2 Tagen.

Ich habe bei Verwendung des gleichen Shiga-Krusestammes das Toxin einer 8-wöchigen Kultur auf seine Giftigkeit geprüft. Der Tierversuch ergab, daß jetzt eine 3-fach stärkere Giftdosis zur Erzielung des Exitus bei Kaninchen nötig war; während nach 2-wöchiger Bebrütung 0,1 —0,05ccm den Tod bei intravenöser Injektion herbei führte, töteten nach 8 Wochen erst 0,3 ccm gleich schwere Tiere.

In Übereinstimmung mit Kraus und Dörr kann ich aber nicht behaupten, daß die Kaninchen zu Toxintitrierungsversuchen infolge individueller Resistenzverschiedenheiten weniger geeignet wären, wie Kolle, Heller und de Mestral annahmen.

Nach Dörrs und meinen Befunden war der Dysenteriebazillus nicht fähig, in eiweißfreien Nährlösungen sein spezifisches Toxin zu produzieren. Eine Toxinbildung bei Anaërobiose bleibt nach Rosenthals und Dörrs Angaben aus.

Eine weitere Methode der Giftgewinnung von Ruhrbazillen, die der Filtration junger, in Kochsalz aufgeschwemmter Agarkulturen, wurde noch von Kraus und Dörr empfohlen. Meine Nachprüfungen bestätigten im wesentlichen die Resultate

dieser beiden Autoren im Gegensatz zu Angaben von Flexner und Sweet.

Ein Trockentoxin wurde von Dörr gewonnen. Eine Giftlösung (letale Dosis = 0,5 ccm) wurde bis zur Sättigung mit chemisch reinem Ammonsulfat versetzt. Es bildete sich dabei an der Oberfläche eine schlammige, bräunliche, zusammenhängende, mehrere mm dicke Haut, die durch Filtration von der Salzlösung getrennt wurde. Die überschüssige Flüssigkeit wurde durch Absaugen auf Tonplatten entfernt, der Rest über Schwefelsäure getrocknet, in 50 ccm destill. Wasser gelöst, die Lösung durch 3 Tage gegen strömendes Wasser dialysiert, das Dialysat im Thermostaten bei 37° C. getrocknet und pulverisiert. Es ergab sich danach ein leichtes, dunkelbraunes Pulver, das in Wasser sich völlig zu einer schwach opaleszierenden Flüssigkeit löste und die spezifischen Toxine enthielt. Oder die Giftlösung wurde mit dem 6-fachen Volumen von absolutem Alkohol versetzt und lieferte so einen weißen, grobflockigen Niederschlag, der sich rasch sedimentierte. Nach Dekantieren des Alkohols wurde das Präzipitat getrocknet und pulverisiert.

Eine Sonderstellung nehmen die Präparate von Di Donna ein. Mittels der von Lustig und Galeotti beim Pestbazillus angewandten Methode, die im wesentlichen in einer Abschwemmung von Agarkulturen mit 1% Natronlauge, einer Autolyse, Filtration, Fällung mit verdünnter Essigsäure besteht, erhielt er ein Trockengift, das in Mengen von 0,12—0,15 g intravenös sofortigen Tod, in Dosen von 0,01—0,02 g Temperatursteigerungen verursachte, subkutan aber gut vertragen wurde. Mit diesem „Nukleoproteid" vorbehandelte Kaninchen vertrugen die 6-fache letale Dosis lebender Bazillen. Außer diesem „Nukleoproteid" erhielt Di Donna ein zweites Gift in dem auf dem Filter zurückgebliebenen Rückstand. Auch dies Gift erwies sich als äußerst toxisch, doch gelangen die Immunisierungsversuche hiermit nicht.

Auch mit Dysenterieaggressinen lassen sich recht toxische Wirkungen im Tierversuch erzielen. Kikuchi injizierte Meerschweinchen intraperitoneal mit tödlichen Dosen lebender Ruhrbazillen, befreite das Exsudat durch Zentrifugieren von allen korpuskulären Elementen und Bakterien und sterilisierte es durch Toluolzusatz. Diese Aggressine erwiesen sich als thermolabil, doch wurde ihre Wirkung durch ½-stündiges Erhitzen auf 55—60° C. nur ab-

geschwächt, nicht ganz aufgehoben. Durch homologes bakterizides Immunserum wurde ihre Wirkung paralysiert.

Mit Aggressin immunisierte Tiere gaben ein Immunserum, das die Aggressinwirkung aufhob; es zeigte zudem agglutinierende, bakterizide und antitoxische Eigenschaften. Kikuchi gelang es, sowohl mit Flexner-, wie mit Shigabazillen spezifische Aggressine zu erhalten. Dörr hingegen glaubt, daß die Resultate Kikuchis zum Teil auf einer besonderen Empfindlichkeit der von ihm verwandten Meerschweinchen gegen Dysenteriebazillen, zum Teil auf der Anwesenheit des zur Sterilisierung des Aggressins benutzten Toluols der Aggressinlösung beruhen.

Nach meinen Untersuchungen, die feststellten, daß eine Injektion von Dysenteriebouillonfiltraten eine Leukopenie, ebenso wie diese bei Aggressinversuchen erhalten wurde, verursacht, kann ich mich Kikuchi nicht anschließen. Die ausgelaugten giftigen Leibessubstanzen der Bazillen scheinen mir hauptsächlich an den toxischen Wirkungen der Aggressinflüssigkeiten beteiligt zu sein.

Wiederholt wurde erwähnt, daß von Flexnerstämmen keine Toxinbildung erhalten wurde, während Shiga-Krusestämme meist ein kräftig wirksames Toxin hergaben. Dörr hat nun zudem noch die Toxizität differenter Dysenteriestämme auf ihre Giftproduktion untersucht und festgestellt, daß speziell zwei seiner Stämme, die Stämme Krakau und Müller besonders giftige Filtrate lieferten. Ein weiterer Stamm, Bruck, der etwa in der 60. Generation fortgezüchtet war, erwies sich in Dosen von 2,0 ccm atoxisch. Die von mir aus zwei Barmer Epidemien gezüchteten Krusestämme erwiesen sich gleich giftig für Kaninchen.

Es wäre in der Tat von Wichtigkeit, was Dörr hervorhebt, die Toxizität von frisch aus den Dejektionen gezüchteten Stämmen zu prüfen, da sich aus den eventuellen Verschiedenheiten der Toxizität vielleicht der verschiedene schwere Verlauf einzelner Fälle und der malignere Charakter mancher Epidemieen erklären ließe.

Außerdem wäre für die Gewinnung eines gut wirksamen Heilserums die Kenntnis toxischer Stämme von großer praktischer Bedeutung.

Für die Klärung der Frage, ob es sich bei der bazillären Dysenterie um ein echtes Toxin oder ein Endotoxin handelt, war die Möglichkeit spezifische Antitoxine gegen das Dysenteriegift zu erhalten, von Bedeutung.

Als charakteristisch für die Endotoxine galt bisher immer, daß eine Antigiftproduktion nicht möglich war. In meinen ersten Versuchen über das Dysenteriegift, die mit den Endotoxinen des Ruhrbazillus angestellt wurden, bestätigte sich wieder dies Grundprinzip. Die Veröffentlichungen von Rosenthal, Todd, Kraus und Dörr, wie meine weiteren Versuche erwiesen jedoch zweifellos, daß die Herstellung antitoxischer Sera gegen das Ruhrgift gelingt, und daß sowohl im Tierexperiment wie bei der menschlichen Dysenterie das antitoxische Serum sich als sehr gut wirksam zeigte.

Das Dysenteriegift aus nicht zu alten Kulturen in Martinscher Bouillon gewonnen, entspricht in vielen Punkten einem echten Stoffwechselprodukt der Dysenteriebazillen: Das Dysenterietoxin ist in Dosen wirksam, die den Toxinen des Tetanus, der Diphtherie nahestehen; es wirkt auf den Kaninchenorganismus spezifisch; es ist bequem auslaugbar aus Agarkulturen; es erzeugt spezifische Antitoxine, die nicht nur in vitro das Toxin neutralisieren, sondern auch bei Kaninchen präventive und kurative Wirkungen entfalten. Und nicht zuletzt sprechen die günstigen Resultate der Behandlung Dysenteriekranker mit antitoxischem Serum für das Vorhandensein eines echten, löslichen Dysenterietoxins.

Daneben ist in den Bakterienleibern der Dysenteriebazillen und in älteren Bouillonkulturen nach dem Zerfall der Bakterien ein hochgiftiges Endotoxin nachweisbar. Meine früheren Versuche über die Giftbildung bei den Dysenteriebazillen wie die Versuche anderer Autoren durch aseptische Autolyse Gifte zu gewinnen, bestätigen den Endotoxincharakter dieser Gifte. Inwieweit engere Beziehungen zwischen der Stärke der Toxinproduktion im Innern der Bakterienzelle und der Schnelligkeit und Vollständigkeit der Sekretion der fertigen, toxischen Produkte der Dysenteriebazillen herrschen, müssen noch eingehendere Untersuchungen lehren.

Auf Grund meiner letzten Arbeit über das Dysenteriegift muß ich mich gegen die Behauptung Dörrs entschieden verwahren, die Natur des Gifts nicht erkannt zu haben. Ich betonte vielmehr, daß es je nach der Art des Stammes und günstigen Wachstumsverhältnissen durchaus möglich ist, ein lösliches, echtes Toxin zu erhalten. Der Mangel an geeigneten Versuchstieren hinderte mich, die antitoxische

Fähigkeit eines wirksamen Immunserums eingehend zu prüfen und damit das letzte Glied in der Beweiskette für den Toxincharakter des Dysenteriebazillus, die spezifische Wirkung des Antitoxins, die Kraus und Dörr erkannten, beizubringen.

Die Wirkung des Dysenterietoxins auf den tierischen Organismus wurde vornehmlich bei Kaninchen, den für das Gift empfänglichsten Tieren, studiert.

Die intravenöse Injektion einer tödlichen Giftdosis führte zum rasch eintretenden Exitus der Tiere; oft schon nach 7—8 Stunden sterben die Kaninchen ohne besondere Krankheitszeichen als Apathie zu zeigen.

Kolle, Heller und de Mestral hielten die Kaninchen zur Auswertung der antitoxischen Fähigkeit eines Dysenterieserums nicht für so geeignet wie die weißen Mäuse, da die Versuchsreihen wegen der angeblich differenten Empfänglichkeit der Kaninchen meist unregelmäßig ausfielen. Im Einklang mit den Prüfungen von Kraus und Dörr kann ich das, wie schon erwähnt, nicht bestätigen, denn mit der als bestimmt letal festgestellten Dosis erhielt ich so gut wie immer gleichsinnige Resultate.

Bei der intravenösen Einspritzung von subletalen Dosen fallen besonders die Paresen der Extremitäten bei Kaninchen ins Auge: Gewöhnlich werden zunächst die Hinterläufe paretisch, danach die Vorderläufe, bis sich vor dem Ende vollkommene Paraplegien ausbilden. Daneben werden starker Temperaturabfall und zuweilen auch blutige Stühle konstatiert. Der Verlauf der Toxinerkrankung ist in diesen Fällen protrahiert, manchmal tritt erst unter zunehmendem Marasmus nach ca. 1 Woche der exitus ein.

Die Paresen sind besonders bei Injektionen subletaler Dosen und nach der intraperitonealen und subkutanen Injektion ausgebildet.

Injektionen in die carotis töten bei letalen Dosen nach Dörr die Tiere sehr sicher und rasch. Dörr wies auch die völlige Unwirksamkeit des Giftes bei der Verabreichung vom Magen aus nach. Auch die direkte Injektion in das Lumen des Coecum hatte, selbst wenn die Schleimhaut durch reizende Substanzen in einen schwer entzündlichen Zustand gesetzt war, keinen Erfolg.

Pathologisch-anatomisch wurden speziell die Darmveränderungen und die Veränderungen von seiten des Nervensystems untersucht.

Dopter fand bei den unter Lähmungserscheinungen verendeten Kaninchen Erweichungsherde und Blutungen in den Vorderhörnern entweder im Zervikal- oder im Lumbalmark. Auch mikroskopisch erhielt Dopter sowohl nach Injektionen lebender Ruhrbazillen wie nach Autolysaten derselben das Bild einer Poliomyelitis anterior acuta, der sich bisweilen auch eine Polioencephalitis hinzugesellte. Die Wurzeln und die peripheren Nerven blieben immer frei. Dörr wies die gleichen Veränderungen im Zentralnervensystem auch nach Injektionen von Bouillonfiltraten nach. Nach meinen Beobachtungen, die im Anschluß an die Veröffentlichung Dopters mit Autolysaten wie Filtraten angestellt wurden, konnten Erweichungsherde ohne deutlich sichtbare Blutungen im Lumbalmark, nur sehr vereinzelt im Zervikalmark konstatiert werden.

Es handelt sich bei der Dysenterieintoxikation vermutlich um ähnliche Erscheinungen wie bei der Diphtherievergiftung: Von den an der Invasionsstelle angesiedelten Bazillen werden lösliche Gifte produziert, die in die Zirkulation übergeführt im Nervensystem und der Darmschleimhaut haften und dort Gewebsläsionen wie Ödeme, Nekrosen und Hämorrhagien erzeugen.

Guggisberg hat auf Kolles Veranlassung die Veränderungen im Zentralnervensystem der Kaninchen genauer studiert. Er fand diffuse, nicht wie Dopter herdförmige Läsionen besonders im Lumbalmark und zwar eine Sklerose der Ganglienzellen in der grauen Substanz. In schwersten Fällen wurde ein körniger Zerfall der Ganglienzellen festgestellt, zudem fanden sich oft in der grauen Substanz der Vorderhörner Blutungen. Die weiße Substanz war gewöhnlich intakt, im Gehirn ließen sich keine Veränderungen feststellen.

Dörr widmet in seiner Abhandlung über das Dysenterietoxin den Darmläsionen bei Kaninchen eine besonders eingehende Besprechung. Im Gegensatz zu anderen Autoren fand er stets nur das Coecum befallen, während Magen, Dick- und Dünndarm sich als völlig normal erwiesen. Das Coecum war enorm ödematös, oder es zeigte eine blauviolette Färbung statt der gewöhnlichen braunen oder blaugrünen Farbe und war an der Oberfläche mit zahllosen punktförmigen, scharlachroten Hämorrhagien besetzt, die manchmal zu größeren Flecken konfluierten. Die erkrankte Blinddarmschleimhaut grenzte sich scharf

gegen die blasse, gelblichweiße, normale Dünndarmschleimhaut und die des colon ab. Der Appendix war stets intakt.

Dörr unterscheidet 4 verschiedene Typen der experimentell erzeugten Typhlitis bei der Dysenterievergiftung: Das Stadium des entzündlichen Ödems, der hämorrhagischen Infiltration, der Nekrosen, und das Stadium der Abgrenzung und Abstoßung der Nekrosen.

Im ersten Stadium des entzündlichen Ödems ist die Wand des Coecum enorm verdickt durch Ablagerung einer klaren, hellgelben Flüssigkeit in das lockere Bindegewebe der Submucosa und Subserosa. Ebenso ist bisweilen das Mesotyphlon gallertig infiltriert oder unter normalen Verhältnissen sind dessen Lymphstränge stark geschwollen. Das Pankreas aselli erscheint geschwellt.

Im zweiten Stadium finden sich punktförmige, kleine, oft recht zahlreiche Hämorrhagien unter der Serosa des Coecum. Hauptsächlich sind die Querfalten hämorrhagisch imbibiert, jedoch kann die Schleimhaut in ihrer ganzen Ausdehnung blutig infiltriert werden. Auf das Stadium der hämorrhagischen Infiltration folgt nach Dörr das der Nekrosen. Auf der Höhe der Falten entstehend, konfluieren diese nekrotischen Partien zu opaken, festhaftenden Belägen, treten dann auch zwischen den Falten auf und nehmen entweder mehr der Fläche nach zu oder gegen die Tiefe.

Endlich wird ein Stadium der Abgrenzung und Abstoßung der Nekrosen beobachtet. Nach Dörr begegnet man diesem Prozeß am seltensten, unter 400 Sektionen fand Dörr diese Narbenbildung nur viermal. Der schnelle exitus der Tiere verhindert die vollkommene Ausbildung des Endstadiums. In den beobachteten Fällen handelte es sich um äußerst elende, hochgradig anämische Kaninchen mit schweren Organveränderungen.

Ich kann dieser Beschreibung Dörrs nach meinen neueren, zahlreichen Beobachtungen im wesentlichen zustimmen. Alle die genannten Stadien konnten nicht regelmäßig konstatiert werden; das letzte Stadium der Narbenbildung kam mir überhaupt nicht zu Gesicht. Die pathologischen Darmveränderungen wurden von mir sowohl nach Toxininjektionen wie nach Einspritzung abgetöteter und lebender Ruhrbazillen beobachtet. In einzelnen Fällen war nicht das Coecum allein betroffen, teilweise wies das Colon noch Veränderungen auf, die einer hämorrhagischen Infiltration dann entsprachen, seltener war noch ein kurzer Dünndarmabschnitt befallen. In früheren Beobach-

tungen waren die Dünndärme stark gedehnt gefunden und in gewissem Grade auch pathologisch verändert, doch war die Zahl meiner damaligen Beobachtungen vielleicht nicht groß genug, um zu bindenden Schlüssen zu gelangen.

Ich kann nach meinen jetzigen Beobachtungen den Angaben Flexners und Sweets, die ebenfalls den Dünndarm besonders erkrankt fanden, nicht zustimmen, ebenso fand ich niemals wie Vaillard und Dopter auch den Magen affiziert.

Die Dörrsche Beschreibung der makroskopischen Veränderungen im Dickdarm ist zutreffend: Die dysenterische Intoxikation im Coecum der Kaninchen kann histologisch als eine hämorrhagisch-nekrotisierende Schleimhautentzündung bezeichnet werden. Zunächst werden die Gefäße stets durchlässig und lassen Serum austreten, das sich speziell im Bindegewebe der Submucosa und Subserosa wegen seines lockeren Gefüges ansammelt. Danach bilden sich, besonders in der kapillarreichen Schleimhaut der Querfalten Blutextravase und endlich Nekrosen, die von der Oberfläche nach der Tiefe fortschreiten und eine sekundäre Ansiedlung von Bakterien aus dem Darm und die eitrige Infiltration der Darmwand veranlassen.

Dörr stellte weiterhin Untersuchungen über die Wirkung des Dysenterietoxins bei Hunden, Affen, Katzen und Meerschweinchen an.

Hunde vertrugen intravenös etwa die 50—100-fache letale Dosis für Kaninchen (mit Berücksichtigung des Körpergewichts). Etwa die 200—300-fache Toxinmenge tötete nach 1—2 Tagen. Der Darmprozeß blieb nicht auf den Blinddarm beschränkt, sondern im Colon, bei größeren Dosen auch im Dünndarm, waren Veränderungen nachzuweisen.

Nach der Kruseschen Schule ist die bei Hunden auf Injektion lebender oder abgetöteter Dysenteriekulturen und ihrer Extrakte auftretende Vergiftung, die sich namentlich durch hämorrhagische Enteritis kennzeichnet, nicht auf Rechnung eines spezifischen Dysenteriegiftes zu setzen, da sie diese Merkmale mit zahlreichen anderen Bakterienvergiftungen (z. B. auch mit der Sepsinintoxikation) zeigt. Die Darmerscheinungen beim Hunde haben mit der Wirkung lebender Ruhrbazillen auf der Darmschleimhaut nichts zu tun, lassen sich auch nicht von der Darmoberfläche, sondern nur vom Blute aus erzeugen.

Affen (Macacus rhesus) reagierten ziemlich stark auf das Toxin. Die Veränderungen blieben auf den Dickdarm beschränkt. Eine Darmaffektion durch Injektion von Dysenteriebazillenemulsion in das rectum wurde nicht beobachtet.

Gegen ⅓, resp. ½ 24-stündige Agarkultur, die subkutan gegeben wurde, verhielten sich die Makaken resistent, dagegen betrug die letale Dosis des gelösten, intravenös injizierten Toxins etwa das dreifache der tödlichen Menge für Kaninchen.

Auch Katzen erwiesen sich für das Dysenterietoxin recht empfänglich.

Die subkutane, intraperitoneale und intravenöse Injektion des Dysenteriebouillongiftes bei Meerschweinchen blieb nach Dörrs Versuchen, denen ich nur beistimmen kann, erfolglos. Auf die intraperitoneale Injektion von 10 ccm Toxin (= 100-fach letale Dosis) blieben die Meerschweinchen gesund.

Nach Untersuchungen von Selter können wir zwei Meerschweinchengifte der Ruhrbazillen unterscheiden, ein leichter lösliches, das durch Immunserum nicht beeinflußt wird, und ein festes den Leibern anhaftendes (Endotoxin), das von Immunserum in gewissen Grenzen entgiftet wird. Beide Gifte sind recht hitzebeständig. Das Kaninchengift ist nach Selter für Meerschweinchen unwirksam.

Refraktärer erwiesen sich nach Kraus und Dörr auch Hühner und Tauben.

Die besondere Affinität des Coecum zum Dysenteriegift veranlaßte Dörr, Untersuchungen über den Zerstörungsprozeß des Giftes durch die Dünndarmschleimhaut anzustellen.

Dörr versuchte das Freibleiben des Dünndarms bei der Dysenterieinfektion durch das Experiment zu erklären:

Zu dem Zwecke wurden Darmemulsionen hergestellt, mit abgemessenen Toxinquantitäten von bekannten Titrewert gemengt, die Gemische 2 Stunden in Thermostaten gehalten, um die Bindung des Giftes durch die Organzellen zu ermöglichen, darauf wurde filtriert und die Filtrate Kaninchen intravenös injiziert.

Der frische normale Kaninchendünndarm war nach Dörrs Versuchsresultaten imstande, in 2 Stunden bei 37° C. das Dysenteriegift zu zerstören oder zu inaktivieren. Andere Organe, wie Niere, Leber, Milz, Nebenniere, Gehirn, Lymphdrüsen und andere Darmabschnitte

(proc. verniformis, Coecum, Dickdarm) besaßen diese Wirkung nicht. Trypsin und Kaninchengalle hatten keinen schädigenden Einfluß auf das Ruhrgift, ebensowenig der Dünndarminhalt. Ein Zusatz von 0,5% Karbolsäure hob die entgiftende Wirkung nicht auf, dagegen einstündiges Erwärmen des Dünndarmbreis auf 60° C.

Mit Meerschweinchendarm wurde diese entgiftende Eigenschaft nicht erzielt. Und weder beim Diphtherie- noch bei dem so labilen Tetanustoxin war eine Abschwächung oder eine völlige Zerstörung des Giftes zu erkennen.

Über die Widerstandsfähigkeit des Dysenterietoxins wurden schon von Rosenthal und Todd einige Angaben mitgeteilt. Rosenthal fand, daß sein Toxin durch Erwärmung bis 70—100° zwar abgeschwächt, aber nicht zerstört werde. Todd wieder berichtete, daß das Gift durch 1-stündiges Erhitzen auf 70° C. nicht vernichtet wurde, während es bei 80° wirkungslos wäre. Die sterilen, zellfreien Autolysate von Vaillard und Dopter, ebenso meine Endotoxinlösungen ertrugen Temperaturen von 70° eine Stunde lang ohne Schaden, bei 75—80° C. trat eine Abschwächung der Wirksamkeit ein und bei Temperaturen über 80° C. war das Autolysat ungiftig.

Nach Dörr ertragen die Giftlösungen Temperaturen von 60—70° C. durch 30 Min. ohne Abschwächung; bei 1—2-stündigem Erwärmen ist der exitus deutlich retardiert. Erhitzen auf 80° C. schwächt die Toxine rasch, schon nach 1 Min., nach 3 Min. ist die doppelte, nach 5 Min. die dreifache tödliche Dosis völlig unwirksam. 90—100° C. zerstören die Gifte schon bei einer Einwirkungszeit von nur einer Minute.

Ebenso widerstandsfähig erwiesen sich die Giftlösungen gegen direktes Sonnenlicht.

Schwache Säuren waren nach Rosenthals Befunden ohne Einfluß, starke, z. B. 4% Salzsäure zerstörten das Toxin. Dörr stellte noch fest, daß das Dysenterietoxin nach Art schwacher Basen von Mineralsäuren (Salz-, Schwefel-, Salpetersäure) gebunden und aus seinen Verbindungen durch starke Alkalien befreit wird.

Durch Trypsin wurde das Dysenterietoxin selbst bei stundenlanger Einwirkung nur wenig alteriert. Auch die Galle entgiftete das Dysenterietoxin nicht.

Das keimfrei gewonnene Gift läßt sich längere Zeit konservieren,

erleidet dann aber eine nicht unbedeutende Einbuße seiner Wirkung. Einen Nachteil haben Zusätze von Chemikalien meist nicht. Schottelius fand, daß durch die Filtration des Bouillongifts durch ein bakteriendichtes Filter wie durch die Ausfällung mit Ammonsulfat oder Alkohol die Wirksamkeit des Giftes eine stärkere Einbuße erfährt. Er tötete daher die Bazillen in der Bouillon durch Zusatz von 0,5 % Phenol ab, dekantiert nach 24 Stunden die toxinhaltige Bouillon von den sedimentierten Bazillen und bewahrt erstere unter Toluol auf.

Somit erscheint es nicht angängig, von einem einheitlichen Dysenteriegift zu sprechen. Die Ruhrbazillen produzieren zunächst ein für Kaninchen stark wirkendes und spezifisches Gift, daneben findet man ein Gift, das auf Hunde und Meerschweinchen schwächer und weniger charakteristisch wirkt. Zum mindesten müßten wir ein Toxin und ein Endotoxin bei den Ruhrkeimen nach den jetzt gültigen Auffassungen über die Giftproduktion bei den Mikroben differenzieren. Aber diese Unterscheidung ist eine etwas gekünstelte. Das Dysenteriegift ist nach einigen Darstellungsweisen sicherlich endotoxinartiger Natur. Es gelingt, durch die Immunisierung mit diesen Giften antiendotoxische Qualitäten im Serum des Immuntieres zu erhalten. Am Krankenbett erweist sich das durch Injektion von Ruhrendotoxinen erhaltene Serum gewöhnlich ebenso wirksam, wie das durch Immunisierung mit Toxinen hergestellte Serumpräparat.

Daraus kann man den Schluß ziehen, daß die scharfe Unterscheidung zwischen sekretorischen, hitzeempfindlichen Toxinen mit spezifischer und immunisatorischer Wirksamkeit und den Endotoxinen mit ihren entgegengesetzten Eigenschaften eine allzu gekünstelte ist. Nur die Annahme ist erlaubt, daß es sich in dem einen Falle um bakterielle Gifte mit vorwiegend toxinartigen Qualitäten, im andern Falle mit vorwiegend endotoxinartigen Eigenschaften handelt. Beim Ruhrgift finden wir jedenfalls beide Eigenschaften vertreten.

In jüngster Zeit ist von Bessau das Ruhrgift in seine einzelnen Wirkungskomponenten zerlegt worden. Beim Kaninchen unterschied Bessau zwei different wirksame Ruhrgifte: einmal ein Paresen erzeugendes Gift, dann ein Gift, dessen Wirksamkeit in Temperatursturz, Muskelschlaffheit und chronischem Marasmus besteht. Bessau stellte fest, daß der zweite, als Endotoxin anzusprechende Giftanteil einen Antikörper zu erzeugen imstande war, der im Reagenz-

glas an die Bazillenleiber gebunden wurde und nur wenn er im Reagenzglas mit der Kultur gemischt wurde, wirkte, während er getrennt injiziert, nicht wirksam war. Auf diesen Antikörper hatte — im Kaninchenversuch — das Gesetz der Multipla keine Gültigkeit.

Im Meerschweinchenversuch hatte das „paretische" Gift der Dysenterie keine Wirksamkeit. Hingegen war das Meerschweinchengift der Dysenteriebazillen dem Typhusendotoxin ähnlich, nur zeigte es geringer ausgesprochene akute, viel stärkere chronische Wirkungen.

VIII. Aktive Immunisierung. (Bakterizide Substanzen, Präzipitine, Aggressine, komplementbildende Stoffe).

Im Mittelpunkt der Behandlungsmethoden der Bazillenruhr steht die Serumtherapie. Shiga versuchte schon, die schweren Ruhrepidemien in Japan durch praktische Anwendung eines wirksamen Serums zu bekämpfen. Durch vorsichtige Injektion von Dysenteriebazillenkulturen bei Pferden stellte er ein Immunserum her, das in Dosen von 10—20 ccm ein- oder mehrmals ruhrkranken Japanern subkutan injiziert, die Mortalität bei 300 Fällen auf etwa 7 % sinken ließ, während von den nur medikamentös behandelten Kranken 20 % starben.

Die experimentelle Prüfung der bakteriziden Wirkung des Immunserums ergab, daß wenige mg Serum Meerschweinchen gegen die fünffache, subkutan gegebene Kulturdosis zu schützen vermochte. Ferner betonte Shiga noch mit Recht, daß das menschliche Serum passende Komplemente zu seinem Pferdeimmunserum enthielt; das Shigasche Pferdeimmunserum gegen bazilläre Dysenterie erfüllte damit alle Anforderungen, die man an ein bakterizides Serum stellen konnte.

Kruse schrieb ebenfalls seinem von Eseln und Pferden stammenden Serum, das durch Vorbehandeln mit frischem, bei 60° abgetötetem Agarrasen hergestellt wird, bakterizide Kräfte zu. Das Krusesche Serum schützte in einer Dosis von $^1/_{80}$ mg Meerschweinchen gegen die einfache letale, subkutan injizierte Dosis Ruhrkultur, während die Kontrolltiere nach 7 Tagen starben. Noch durch eine am 3. Tage nach der Injektion mit Ruhrbazillen eingeleitete Serumtherapie konnten Meerschweinchen vor dem exitus gerettet werden.

Kruse ging bei seinen Erwägungen, ein spezifisches Mittel gegen die Ruhr zu schaffen, davon aus, daß hierbei nicht ein „giftzerstörendes" Serum wie bei der Diphtherie angebracht sei; denn nach seinen früheren Untersuchungsergebnissen bildeten die Ruhrbazillen keine besonders kräftigen Toxine. Daher suchte er ein Serum herzustellen, das imstande war, die Wucherung der Bazillen aufzuheben. Mittelst dieses Serums erzielte Kruse kurativ und prophylaktisch recht günstige Wirkungen bei ruhrkranken Menschen.

Das Schauspiel der bakteriolytischen Wirkungsweise des Immunserums konnte sehr schön mikroskopisch demonstriert werden, wenn man einen Tropfen Ruhrserum mit den Ruhrbazillen zusammenbrachte: Die Bazillen quollen auf, lösten sich und verschwanden schließlich vollständig mit Zurücklassung spärlicher, körniger Reste.

Die Versuche der Entdecker des Ruhrbazillus, Shiga und Kruse, wirksame bakteriolytische Sera zu gewinnen, wurden insgesamt an größeren Versuchstieren, Ziegen, Eseln, Pferden unternommen. Alle Experimente, von kleineren Laboratoriumstieren ein bakterizides Immunserum zu erhalten, scheiterten an der enormen Giftigkeit selbst kleinster Dosen des Ruhrbazillus.

Eine größere Versuchsreihe von Prüfungen normaler Tiersera auf bakterizide Eigenschaften gegenüber dem Ruhrbazillus rührt von Shiga her. Normales Pferde-, Rinder-, Meerschweinchen-, Hunde-, Kaninchenserum fand Shiga nicht bakterizid wirkungsfähig, nur Ziegen- und Hammelserum erwiesen sich in einer Menge von 0,3 ccm nach 3stündiger Einwirkung auf $^1/_{500}$ mg Ruhrbazillen wirksam.

Kruse, Shiga und Gay konstatierten einstimmig eine nur sehr schwache oder vollständig fehlende bakterizide Wirkung normalen Menschenserums auf virulente Ruhrbazillen. Die Bazillen abgeschwächter Kulturen wurden nach Kruse allerdings durch Menschenserum zur Auflösung gebracht.

Der Pfeiffersche Versuch, die Auflösung der Ruhrbazillen in granula in der Peritonalhöhle von Meerschweinchen, mißlang bei Injektionen von normalen Tieren, ebenso bei gleichzeitiger Einspritzung von Kultur und Immunserum.

Bei Versuchen, die bakterizide Wirkung des Ruhrimmunserums zu prüfen, muß man sich daher nach Lentz mehr an den Ausgang des Versuchs, das Überleben bezw. den Tod der Versuchstiere und

das Verschwinden der Bazillen aus der Peritonealhöhle halten. Kruse erwähnt demgemäß in seinen Versuchen mit schützendem Pferdeimmunserum nur, daß die Bazillen einige Stunden nach der Injektion aus der Peritonealhöhlenflüssigkeit der überlebenden Versuchstiere verschwunden waren.

Dagegen konnte Lentz, dem ich auf Grund zahlreicher, ähnlicher Versuche zustimme, bei immunen Meerschweinchen eine Auflösung und Granulabildung lebend eingeführter Ruhrbazillen in der Bauchhöhle konstatieren. Nach etwa 4 Stunden konnten im Peritonealexsudat keine unveränderten Bazillen mehr nachgewiesen werden.

Kruse, Rittershaus, Kemp und Metz hoben hervor, daß die bakteriziden Substanzen des Shiga-Kruse-Immunserums, die nach Shigas Angaben streng spezifisch sein sollten, sich ähnlich wie die Agglutinine desselben Stammes verhielten. Bei Absättigung eines solchen Serums nach Art des Castellanischen Versuchs nahm der homologe Typus alle bakteriziden Substanzen aus dem Serum heraus, ein heterologer Typ dagegen nur die für ihn spezifischen. Kruse schloß aus diesem analogen Verhalten der Agglutinine und bakteriziden Stoffe in den Seris, daß vielleicht die agglutinogenen und lysogenen Bindegruppen der Bakterien identisch sind.

An Stelle des kostspieligen Tierversuchs wurde mehrfach zum Nachweis der bakteriziden Wirkung eines Immunserums der von Neißer und Wechsberg angegebene Plattenversuch vorgezogen. Shiga fand nun bei der Anwendung dieser Zählmethode der auf Agarplatten verimpften Bakterien folgendes: Wenn er in sterilisierte Glasröhrchen inaktiviertes Pferdeimmunserum mit einem Zusatz von aktivem, normalem Menschen- oder Pferdeserum brachte, so wurden die Ruhrbazillen nach 3stündiger Einwirkung des Serumgemisches abgetötet, da auf den mit diesen Bazillenaufschwemmungen beimpften Agarplatten kein oder nur sehr spärliches Wachstum erfolgte. Shiga stellte weiterhin fest, daß Bakterizidie in vitro und Heilwirkung eines Serums im Tierversuch nicht parallel gehen.

Die Versuche, eine aktive Immunisierung gegen die Bazillenruhr zu erzielen, sind bisher nur in kleinerem Maßstab angestellt worden. Die ersten beiden Versuche am Menschen beschrieb Kruse: In dem einen Falle handelte es sich um eine unabsichtliche Laboratoriumsinfektion mit einer Kultur des Kruse-

schen Bazillus, so daß diese zufällige Infektion eine direkte Stütze für die Spezifität des Erregers der Ruhr bot.

Vor der Ansteckung war das Blutserum des Infizierten auf seine Agglutinationsfähigkeit untersucht und nur eine geringfügige Agglutinationskraft konstatiert worden. Schon am 4. Tag nach Ausbruch der ersten Krankheitssymptome stellte sich ein Agglutinationsvermögen in einer Verdünnung von über 1 : 100 ein; die Agglutinationsfähigkeit sank jedoch — dem leichten klinischen Verlauf entsprechend — im Verlauf von 3—4 Wochen stark; das Serum war nach 23 Tagen in einer Verdünnung von 1 : 50 nicht mehr wirksam.

In Parallele zu dem zufälligen Infektionsexperiment mit Reinkulturen des Dysenteriebazillus kann ich die Ruhrerkrankung stellen, die mich bei meinen experimentellen Untersuchungen betraf. Durch unvorsichtiges Ansaugen einer Ruhrbouillon trat nach einer Inkubation von 9 Tagen eine klinisch-typische Ruhrerkrankung auf, die etwa 12 Tage anhielt. 3½ Wochen zuvor war eine präventive Injektion mit 10 ccm des Kruseschen Ruhrserums erfolgt. Die prophylaktische Schutzwirkung war also in diesem Falle verschwunden, zum mindesten stark herabgesetzt, worauf vielleicht der relativ leichte Charakter der Erkrankung hindeutete. Am 6. Tage nach dem Krankheitsbeginn war das Agglutinationsvermögen des Serums, das vorher bei einer Verdünnung von 1 : 50 Bact. dysenteriae (Stamm Kruse, Shiga, Müller) unbeeinflußt ließ, Stamm Flexner noch in Spuren agglutinierte, auf 1 : 100 gestiegen, nach 12 Tagen betrug es 1 : 370, war in dieser Verdünnung noch nach ca. 8 Wochen schwach wirksam, um dann plötzlich abzusinken. Nach 10 Wochen betrug die Agglutinationskraft wieder 1 : 100, nach 4 Monaten war das Serum in einer Verdünnung von 1 : 50 gegenüber dem Kruseschen Bazillus nicht mehr wirksam.

Entsprechend meinen zahlreichen Untersuchungen des Ruhrrekonvaleszentenserums sank auch in diesem Falle die nur mäßig ausgesprochene Agglutinationsfähigkeit etwa innerhalb eines Vierteljahres rapid, um danach zu den normalen Verhältnissen wieder zurückzukehren.

Injektionen von sterilisierten Kulturen beim Menschen wurden von Kruse vorgenommen, der sich selbst mit einem Assistenten mit je 1 ccm einer bei 55° abgetöteten Bouillonkultur subkutan injizieren ließ. Geringe fieberhafte Allgemeinsym-

ptome traten in dem einen Falle auf; als lokale Phänomene Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle, die ca. 1 Woche lang andauerten. Die Agglutinationskraft des Serums, die vor der Impfung gar nicht oder nur sehr schwach ausgeprägt war, erhöhte sich bereits am 5. Tage um ein Geringes, stieg am 8. Tage in dem einen Fall auf 1 : 100, im andern betrug sie nur 1 : 50. In den folgenden Tagen wurde als Maximum eine agglutinierende Wirkung des Serums in einer Verdünnung von 1 : 200 erreicht. Leider fehlen in beiden Fällen Untersuchungen über die bakterizide Wirkung des Blutserums. Aus der mittelstarken Agglutinationsreaktion, die das Blut nach der Injektion einer abgetöteten Kultur erhielt, ließ sich allerdings erkennen, daß die Impfung mit einer geringen Kulturmenge auch bei der Ruhr eine beträchtlichere Produktion von Reaktionsstoffen hervorrief.

Fast analog dem Kruse schen Selbstversuch verlief die Immunisierung, die Shiga mit etwa $^1/_{12}$ abgetöteter Agarkultur an sich vornahm. Mittlere Temperatursteigerung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung der Achseldrüsen trat ein. Die lokale Schwellung führte schließlich zur Inzision, die eine sehr derbe Infiltration des Unterhautbindegewebes mit steriler Eiterung ergab. Am 10. Tage trat deutliches Agglutinationsvermögen des Serums auf. Auch Rosenthal berichtete über Vaccinationsversuche gegen Dysenterie, die er an sich und einem Institutsdiener einerseits mit 1 ccm einer abgetöteten Bouillonkultur, andererseits mit einer Mischung von Dysenterieagarkultur und Dysenterieserum vornahm. Im zweiten Fall wurde 3 Tage später 1 Öse abgetöteter Dysenterieagarkultur zu 1 ccm in Kochsalzlösung gelöst ohne Serumzusatz injiziert. Im ersten Fall war kein Agglutinationsvermögen des Serums nachzuweisen, im zweiten war der Titerwert von 1 : 40 vor der Injektion auf 1 : 300 gestiegen.

Zu erwähnen wären hier noch die Immunisierungsversuche Zeitlins von abgetöteten Agarkulturen per os. Nach einer Einverleibung steigender Dosen innerhalb von 4 Wochen trat eine nur geringfügige Steigerung des Agglutinationsvermögens auf, die bakterizide Fähigkeit des Blutserums war überhaupt nicht erhöht. Eine aktive Immunisierung per os erscheint somit wenig aussichtsreich.

Chvostek stellte ähnliche Versuche an. Verfütterte Ruhrbazillen führten im Serum von Kaninchen allerdings zu einem Nachweis antitoxischer Antistoffe, dagegen waren keine Agglutinine

nachweisbar. Doch waren die Ergebnisse nicht so konstant wie bei subkutaner oder intravenöser Einverleibung. Auch Dopter gelang es, Mäuse durch wiederholtes Verfüttern von 5 mg Trockenkultur des Shiga-Krusebazillus soweit zu immunisieren, daß sie die sukbutane Injektion der einfach tötlichen Dosis lebender Kultur vertrugen. Die Immunität war erst vom 12. Tage nach der Fütterung nachweisbar, war am 15. Tage am deutlichsten und bestand etwa 20 Tage lang.

Es war mir nicht möglich, Injektionen mit Ruhrbazillenimpfstoff beim Menschen vorzunehmen; ich kann daher nur über eine größere Anzahl von aktiven Immunisierungen an Tieren, speziell an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen, in einigen Fällen an Hunden und an einer Ziege, berichten.

Tierversuche können gewiß nicht ohne weiteres auf ähnliche Experimente am Menschen übertragen werden. Doch lassen die im Blut des Menschen wie der Tiere auftretenden Schutzstoffe immerhin einen Vergleich zu. Individuelle Differenzen, das Phänomen der verschieden starken Resistenz unter differenten Tierklassen, erschweren zudem eine vollkommene Parallelisierung.

Nach intravenöser Injektion von etwa $^1/_{20}$ Öse (Öse zu 2 mg) lebender Kultur erfolgte bei Kaninchen der Exitus innerhalb 24 Stunden bis 3 Tagen unter den Erscheinungen hochgradiger Abmagerung, starken Temperaturabfalls und Lähmungen erst der hinteren, dann der vorderen Extremitäten. Subkutan ertrugen Kaninchen öfter noch $^1/_{10}$ Öse lebender Reinkultur. Meerschweinchen scheinen häufiger durch größere Dosen — bis etwa 1 mg — zugrunde zu gehen. Durchfälle konnte ich nur in wenigen Fällen konstatieren; öfter traten Diarrhöen bei Behandlung mit autolytisch gewonnenen, keimfreien Filtraten auf.

Durch intravenöse oder intraperitoneale Injektionen kleinerer Dosen — bei kräftigen Kaninchen von durchschnittlich $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ Öse — gelang es jedoch meist, bereits nach einer einmaligen Injektion, höhere Agglutinationswerte und einen mäßigen bakteriziden Schutzwert des Serums zu erhalten. Bei den höchsten Agglutinationswerten, die ich durch intravenöse Injektion von Kaninchen erhielt, war das Serum noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 bis 1 : 2000 höchstens wirksam. P. Th. Müller, Dombrowski erzielten durch subkutane Injektion bei Kaninchen einen Agglutinationstiter von höchstens 1 : 250, Dörr einen solchen von 1 : 400.

Versuchen wir einen Überblick über die Versuche am Tier zu gewinnen, so müssen wir zunächst die starke Empfindlichkeit, die kleinere Versuchstiere, speziell Meerschweinchen und Kaninchen, gegenüber dem Dysenterieerreger Shiga-Kruse zeigten, hervorheben. Anders verhielt sich ein mir zur Verfügung stehender Ruhrstamm Flexner. Nicht allein relativ höhere Dosen von diesem Stamm wurden von den Versuchstieren anstandslos vertragen, auch durch Erzielung höherer Agglutinationswerte differenziert sich dieser Stamm.

Die gleiche, starke Reaktion, die überaus große Empfindlichkeit selbst gegen kleinste Dosen von Ruhrbazillen, erkennen wir auch in den spärlichen Mitteilungen, die über Immunisierungen von Menschen berichteten.

Die allgemeine Reaktion auf die intravenöse Einspritzung von ruhrhaltigem Injektionsmaterial war in den allermeisten Fällen sehr stark; nach den Injektionen trat eine stärkere Abmagerung auf, öfter wurden auch bei Kaninchen höhere Temperaturgrade beobachtet. Am besten schien sich die Reaktionsfähigkeit des tierischen Organismus nach meinen Versuchen in den Leukozytenwerten wiederzugeben: Wenige Stunden nach der Einspritzung einer unter der letalen Dosis liegenden Bazillenmenge erfolgte eine stärkere Hypoleukocytose, der sich bald darauf eine intensivere Hyperleukozytose anschloß. Im Verlauf von 2—4—5 Tagen war das ursprüngliche Blutbild meist wieder hergestellt.

Ich versuchte nun, einzelne, in den letzten Jahren vorgeschlagene Immunisierungsmethoden auf den Dysenteriebazillus anzuwenden. Einmal konnte bei vergleichenden Untersuchungen der biologischen Blutzusammensetzungsverhältnisse der in den einzelnen Versuchen gewonnenen Immunsera der Wert dieser Methode bis zu einem gewissen Grade einer Kritik unterzogen werden, andererseits dürfte bei einer Konkurrenz der brauchbarsten Methoden eine Übertragung des Tierversuchs auf den menschlichen Organismus unter gebotenen Umständen erleichtert werden.

Bei der bazillären Dysenterie erscheint ein Vergleich der biologischen Blutbilder beim Tier und Menschen vielleicht noch eher angebracht als bei anderen infektiösen Erkrankungen, die ähnliche, wechselseitige Schlüsse zuließen.

Die Höhe des Agglutinationswertes tierischer wie menschlicher

Sera nach der Dysenterieinfektion bewegt sich annähernd in den gleichen Grenzen. Die Empfindlichkeit ist, wenigstens nach den wenigen Mitteilungen einer Infektion mit Ruhrbazillen bei Menschen zu urteilen, etwa fast die gleich hohe, auch in bezug auf die Dauer der Immunität scheinen ungefähr übereinstimmende Verhältnisse vorzuwalten. Immerhin dürften solche Versuche nicht bedingungslos vom Tier auf den menschlichen Organismus übertragen werden; wie sich in derselben Tierklasse öfter tiefergehende Differenzen in der zellulären Antikörpersekretion geltend machen, die zum Teil durch individuelle Verhältnisse veranlaßt sind, resultieren bei Versuchen an verschiedenen tierischen Organismen weit größere Unterschiede, welche wieder zu vorsichtigen Schlußfolgerungen raten und nur einen relativen Wert beanspruchen dürfen.

Ein größeres statistisches Material ließe erst eine abschließende Beurteilung zu.

Die Ergebnisse der Versuche mit lebenden und abgetöteten Kulturen führten zu der Konsequenz, daß minimale, weit unter der tödlichen Dosis liegende Bakterienmengen wohl imstande waren, einen Organismus gegen die nachträgliche Infektion mit virulentem, bei Kontrolltieren tödlich wirksamen Material zu schützen. Die spezifischen Schutzkörper traten in den meisten Fällen in der gleichen Stärke auf wie nach der Einverleibung großer Dosen, die den Organismus stärker schädigten.

Mit der aktiven Immunisierung sind meist Reaktionserscheinungen allgemeiner und lokaler Natur verbunden, die solche Versuche am Menschen störend beeinflussen und bisweilen Massenimpfungen sehr schwierig, ja unmöglich machen können. Die allgemeinen Reaktionserscheinungen äußern sich im allgemeinen Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen und gesteigerter Temperatur. Die lokalen Erscheinungen bestehen vornehmlich in Schmerzen und Spannungsgefühl an der Injektionsstelle wie einer stärkeren Schwellung derselben.

Subkutane Injektionen von Ruhrbazillen bei den kleineren gewöhnlichen Versuchstieren riefen nun in den meisten Fällen kaum nennenswerte Erscheinungen hervor; sehr selten wurden Schwellungen, Eiterungen oder Nekrotisierungen beobachtet.

Die Injektionen bei Tieren erfolgten in der größten Mehrzahl der Fälle intravenös, seltener intraperitoneal.

Von den Allgemeinsymptomen nach erfolgter Einspritzung wurden

besonders die Temperaturverhältnisse, Gewichtsbefunde und Leukozytenwerte notiert; immerhin einigermaßen brauchbare Schlüsse auf die allgemeinen Reaktionserscheinungen im Tierkörper konnten sich hieraus ergeben.

Von weit größerer Bedeutung waren die Untersuchungen des Serums der Versuchstiere auf Prüfung ihres bakteriziden Schutzwertes.

Von den Methoden, die zu Impfzwecken herangezogen wurden, kamen bei unseren Experimenten die Anwendung von durch Autolyse der Ruhrbakterien gewonnenen bakterienfreien Filtrate (Methode Neißer-Shiga) in Betracht, ferner die trockenen, abwägbaren Impfpulver, die von Wassermann, nach einer anderen Herstellungsweise von Löffler in letzter Zeit zu derartigen Immunisierungsversuchen empfohlen wurden. Schließlich wurde noch der Wert der von Besredka empfohlenen Methode, der Immunisierung von mit Immunkörpern beladenen Bakterien, geprüft.

Um gleichmäßige Versuchsresultate zu erhalten, wurde stets derselbe Dysenteriestamm Kruse verwandt; sämtliche Experimente erfolgten an Kaninchen von ungefähr gleichen Gewichtsverhältnissen; die Prüfung des bakteriziden Schutzwertes der erhaltenen Immunsera wurde durch den Pfeiffer schen Versuch ausgeführt; die Agglutinationsreaktion im hängenden Tropfen mikroskopisch beobachtet. Die Virulenz des Dysenteriestammes betrug $^1/_{10}$ Öse lebender Kultur bei kräftigen Kaninchen von einem Gewicht von 2500—3000 g. Agglutiniert wurde dieser Ruhrstamm von einem kräftig wirksamen Kaninchenimmunserum noch in einer Verdünnung von 1 : 1000.

Zunächst erwähnen wir 4 Versuche, in denen Kaninchen mit dem von Neißer und Shiga hergestellten Impfstoff injiziert wurden.

Die Herstellung der Neisser-Shiga schen Impfflüssigkeit erfolgte nach der Vorschrift dieser Autoren: 24-stündige, schräge Agarkulturen wurden mit 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, 1 Stunde lang bei 60° C. im Wasserbade erhitzt und danach 2 Tage im Brutschrank der aseptischen Autolyse überlassen. Nach Beendigung der Autolyse wurde die erhaltene, trübe Flüssigkeit durch sterile Tonfilter (Silberschmidt oder Reichel) gesogen und das Filtrat auf seine Sterilität geprüft.

Nach Neißer und Shiga erwies sich ein derartiges Filtrat für Kaninchen äußerst giftig; indem bei intravenöser Injektion von 0,5 und 0,2 ccm unter Kollapserscheinungen, stärkster Abmagerung, Temperaturabfall und Darmkatarrhen innerhalb von 2 Tagen der Exitus eintrat. In ähnlichen Versuchen, die Verf. mit einem durch Zertrümmerung der Ruhrbakterien in der flüssigen Luft und gleich-

zeitiger Autolyse gewonnenen Ruhrgift anstellte, tötete eine Dosis von 0,05—0,1 ccm kräftige Kaninchen in 1—2 Tagen. Schon vor Neißer und Shiga war dieses „Darmgift" der autolytisch gewonnenen Dysenteriekulturen von Conradi näher studiert; Conradi benutzte zur Gewinnung seiner Gifte lebende, aufgeschwemmte Bakterien.

Experiment I.

Ein kräftiges, männliches, weißschwarzes Kaninchen wird intravenös am 14. Nov. 1904 mit 0,3 ccm des Filtrats injiziert.

Datum	Gewicht	Temperatur	Leukozyten	Agglutination
	g	°C.		
14. November	2380	38,6	5 600	1 : 20 schwach +
				1 : 40 —
15. „	2125	37,8	24 800	1 : 20 —
16. „	1980	38,4	26 300	1 : 20 —
				1 : 40 —
17. „	2205	38,8	14 000	1 : 20 —
18. „	2150	39,2	14 000	1 : 50 +
				1 : 100 +
				1 : 200 —
19. „	2325	38,9	7 500	1 : 200 schwach +
				1 : 400 —
22. „	2560	38,4	13 500	1 : 100 +
				1 : 200 +
25. „	2500	38,6	8 200	1 : 200 schwach +
				1 : 400 —

Der bakterizide Titre wurde am 8. Tage nach der Injektion geprüft. Gegen die tödliche Dosis ($^1/_{10}$ Öse lebender Kultur) schützte das Immunserum in einer Verdünnung von durchschnittlich 1 : 50 ein 280 g schweres Meerschweinchen.

Im Prinzip wurde bei diesen Versuchen im Gegensatz zu den früheren Methoden von aktiven Immunisierungen mit den intakten Bazillenleibern eine sterile Flüssigkeit benutzt, welche infolge der Autolyse der Bakterien die freien Rezeptoren derselben enthielt.

Die Proteïnsubstanzen der Bakterienleiber waren somit größtenteils ausgeschaltet und damit vielleicht leichter resorbierbares, weniger lokal giftig wirkendes Impfmaterial gewonnen. Im ganzen wurden 4 Kaninchen mit dem Neißer-Shigaschen Impfstoff immunisiert.

Der bakterizide Titre wurde am 11. Tage nach der Einspritzung geprüft. Wirksamkeit in Verdünnung 1 : 50 bis 1 : 100.

Experiment II.

Ein weibliches mausgraues Kaninchen erhält intravenös am 16. November 1904 0,3 ccm des Filtrats injiziert.

Datum	Gewicht	Temperatur	Leukozyten	Agglutination
	g	°C.		
16. November	2155	38,9	8 000	1 : 20 —
17. „	2090	38,5	32 400	1 : 20 —
18. „	1975	39,2	16 000	1 : 20 —
19. „	2215	39,2	16 000	1 : 60 +
				1 : 100 schwach +
20. „	2180	38,9	10 200	1 : 100 +
25. „	2290	38,7	7 600	1 : 50 +
				1 : 100 schwach +

In zwei weiteren Versuchen, in denen die Tiere zwischen 0,2 bis 0,5 ccm intravenös injiziert wurden, ergaben sich ähnliche Verhältnisse, so daß eine tabellarische Aufzeichnung nichts Neues böte.

Die erhaltenen Resultate entsprechen im großen und ganzen dem Bilde, das bei Injektionen von lebenden wie abgetöteten Kulturen zur Beobachtung kommt. Die Temperaturverhältnisse ergeben kaum Beachtenswertes, das Gewicht der Tiere nahm bei den mittelstarken Dosen zunächst ab, um innerhalb weniger Tage wieder zum Anfangsgewicht zurückzukehren oder dasselbe häufiger zu überschreiten. Die Leukozytenwerte des normalen Tieres machten gleich nach der Injektion einer Hypoleukozytose Platz (so wurden im Experiment I 2 Stunden nach der Einspritzung 760, im Experiment II 1200 Leukozyten gezählt), auf die innerhalb 12—24 Stunden eine intensive Hyperleukozytose folgte. Das Allgemeinbefinden der Tiere nach der Einführung von 0,5 ccm Filtrat war sichtlich gestört; sie bewegten sich weniger lebhaft, ihre Freßlust nahm ab. Der bakterizide Titre, am 8.—12. Tage nach der Injektion geprüft, hob sich auf einen mäßig hohen Wert. Im Durchschnitt schützen, wie mehrere Versuche lehrten, Verdünnungen des Immunserums von 1 : 50 bis höchstens 1 : 100 Meerschweinchen von mittlerem Gewicht vor der einfachen tötlichen Dosis. Die Steigerung des Agglutinationsvermögens des Serums derart vorbehandelter Tiere setzte gewöhnlich am 3.—6. Tage nach erfolgter Einspritzung ein und stieg in den nächstfolgenden Tagen rasch auf den Maximalwert, der nicht über eine Verdünnung von 1—200 hinaus wirksam war. Der Agglutinationstitre war bei einer neuen Prüfung nach ca. ¼ Jahr rapid gesunken; das Serum erwies sich nur noch in

einer Verdünnung von 1 : 50 schwach wirksam, der bakteriolytische Titre dagegen war nicht nennenswert gefallen.

Wassermann schlug nun bei der aktiven Immunisierung gegen Typhus eine wesentliche Verbesserung der zuletzt ausgeführten Immunisierungsmethode vor. Das nach der Autolyse gewonnene Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, so daß eine geringe Menge eines keimfreien, grauweißen Pulvers resultierte, das die bei der Autolyse in Lösung gegangenen Körpersubstanzen der Bakterien enthielt. In Glasröhren steril eingeschmolzen, bot dieses Impfpulver den großen Vorzug der Abwägbarkeit und einer auf längere Wochen und Monate sich erstreckenden Haltbarkeit. Außerdem ergibt sich bei der Verwendung dieses Impfpulvers der weitere Vorteil, daß die entzündungserregende Eigenschaft, die das Protoplasma der Bakterien auf das Gewebe bei subkutanen Injektionen ausübt, hier fortfällt.

In analoger Weise behandelte ich meine autolytisch gewonnenen Dysenterieflüssigkeiten und konnte an zwei Impfversuchen bei Kaninchen ungefähr die gleichen Resultate verzeichnen, die bei Verwendung der frisch erhaltenen, rezeptorhaltigen Lösung eintreten. Der Agglutinationstitre war jedoch in beiden Fällen höher gestiegen als bei den nach der Methode Neißer-Shiga injizierten Tieren; das Serum war hier noch in einer Verdünnung von 1 : 400 bis 1 : 500 wirksam; der bakterizide Titre war der gleiche geblieben.

Die praktischen Vorzüge der genauen Dosierbarkeit und der Haltbarkeit dieses Impfpulvers (nach Wassermann hatte das Typhustrockenpulver noch nach 3 Monaten seine volle Wirksamkeit bewahrt) sichern dieser Immunisierungsmethode einen ersten Platz unter den bisher gebräuchlichen Methoden der aktiven Immunisierung.

Überblicken wir die bisherigen praktischen Versuche und Methoden der künstlichen Immunisierungen gegen einzelne Infektionskrankheiten, so sehen wir den Bestrebungen aller Experimentatoren das Ziel zugrunde liegen, einen möglichst unschädlichen, gut dosierbaren und haltbaren Impfstoff zu gewinnen, dessen immunitätsauslösende Kraft im Organismus möglichst gut ausgeprägt ist. Von lebenden virulenten Bakterien ging man zu abgeschwächtem oder abgetötetem Kulturmaterial über, man kombinierte passive mit aktiver Immunisierung, die Technik der Darstellung des Impfmaterials wurde mehr und mehr vervollkommnet, an Stelle von weniger gut haltbaren Impfflüssigkeiten

schlug man die Verwendung von haltbarem und dosierbarem Impfpulver vor. Die Beziehungen der Virulenz zur Auslösung reichlicher Mengen spezifischer Schutzstoffe wurden eingehends studiert, der Verlauf, Dauer und Höhe der Immunität genauen Beobachtungen am Tier und Menschen unterzogen, die quantitativen Bindungsverhältnisse zwischen Bakterienrezeptoren und Antikörpern gesetzmäßig klargelegt.

In allen praktischen Versuchen, aktive Immunität zu erzeugen, erkennen wir übereinstimmend das Prinzip ausgesprochen, daß die Vitalität der Bakterienzellen für die Auslösung von Antikörperreaktionen nicht maßgebend ist.

Ein weiterer Gesichtspunkt war der, dem Organismus die Bewältigung der Mikroorganismen im Blut dadurch zu erleichtern, daß man gelöste Bakterienzellprodukte einzuführen versuchte. Statt ganzer intakter Zellen wurde mit guten Erfolgen autolytisch gewonnene, sterile Zerfallsprodukte von Bakterien, die freien Rezeptoren derselben, injiziert.

Der Auflösungsprozeß der Zellen, der sich zunächst im Blut bei der Infektion oder Injektion fremdartiger Zellsubstanzen abspielt, war durch den Prozeß der aseptischen Autolyse imitiert; eine Auflösung von Bakterien wie anderer Zellen (Erythrozyten) vor der Einspritzung löste ebensogut die spezifischen Reaktionsprodukte aus den bildungsfähigen Zellkomplexen aus wie die Verwendung ganzer intakter Zellen.

Derselbe Prozeß der Auflösung von Zellen und des Freiwerdens ihrer Endotoxine spielt sich ferner in älteren Typhus- und Cholerakulturen ab. Wir begegnen so bei den Bestrebungen, antitoxische oder bakterizide Heilsera zu schaffen, häufiger solchen Angaben, daß die durch Injektion steigender Dosen keimfreier Bouillonkulturfiltrate gewonnenen Tiersera neben antitoxischen Schutzstoffen auch bakterizide Antikörper enthalten sollten.

Wir müssen jetzt zu der Folgerung gelangen, daß in solchen älteren Filtraten durch Zersetzungsvorgänge lösliche Endotoxine mit durch die Tonzelle gelangten und eine spezifische Wirkung im tierischen Organismus entfalten konnten. Die autolytische Extraktionsflüssigkeit enthält ebenso lösliche Zellbestandteile wie ihre Absonderungsprodukte, präzipitogene Substanz, Toxine und Endotoxine. Ähnlich extrahiert das die Gewebszellen des Körpers umspülende Serum diesem die beständig frei von den Zellen sezernierten Reaktionskörper.

Alle Versuche zur Gewinnung brauchbarer Impfstoffe mußten jedoch unter gewissen Kautelen verlaufen: Einmal mußten höhere Temperaturgrade bei ihrer Darstellung vermieden werden, andererseits durften keine zu energisch auf die Zellen wirksamen chemischen Substanzen verwendet werden, da durch beide Manipulationen die Wirksamkeit der Antikörper auslösenden Substanzen herabgesetzt oder gänzlich aufgehoben wurde.

Die Tatsache, daß trockene, bis über 100° erhitzte Enzyme ihrer Aktivität nicht verlustig gehen, wurde von Löffler in jüngster Zeit zur Darstellung brauchbarer Impfpulver verwendet.

Mit trockenem Hühnereiweiß, das auf 150° erhitzt wurde, ließ sich bei Kaninchen ein wirksames präzipitierendes Serum hervorrufen.

Durch Injektion bei 120° während 2—3 Stunden abgetöteter, getrockneter Bakterien ließ sich ein agglutinierendes wie bakterizides Serum bei Tieren erzeugen.

In drei Versuchsreihen habe ich das Löffler sche Verfahren zur Gewinnung von agglutinierenden und bakteriziden Seris gegenüber dem Bact. dysenteriae einer Nachprüfung unterzogen.

Von 3—4tägigen Dysenterieagarkulturen wurde der Bakterienrasen sorgfältig abgestrichen und die gewonnenen, feuchten Bakterienmassen auf sterile Glasplatten gebracht, abgewogen und getrocknet. Danach kamen die getrockneten Massen in den Trockenschrank, in dem sie durchschnittlich 2 Stunden lang bei 110—130° C erhitzt wurden.

Vor den Injektionen wurden stets größere, getrocknete Bakterienmengen in Bouillon ausgesät; die Bouillon erwies sich als steril. Die getrockneten Bakterien wurden dann im Achatmörser zerrieben, bis ein feines, graues spärliches Pulver resultierte. In einzelnen Gewichtsmengen abgewogen wurde es in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zu Injektionen benutzt.

0,005 g Bakterienpulver in 1 ccm steriler, 0,875-proz. Kochsalzlösung verrieben und aufgeschwemmt, werden einem kräftigen, weiblichen, grauweißen Kaninchen von 2815 g intravenös injiziert. Das Agglutinationsvermögen des Blutserums dieses Kaninchens war vor der Injektion in einer Verdünnung von 1 : 30 dem b. Dys. Kruse gegenüber noch schwach wirksam, die Leukozytenzahl des normalen Tieres betrug 5600, 0,5 und 0,75 ccm Serum schützten Meerschweinchen nicht vor der einfachen tödlichen Dosis. Während der ersten 4 Tage nach der Injektion trat eine Gewichtsabnahme um 235 g

ein, die Temperatur blieb annähernd die gleiche. Direkt nach der Injektion trat eine stärkere Hypoleukozytose ein (1100 Leukozyten), die Leukozytenzahlen stiegen dann nach ca. 20 Stunden rapid auf 16 800, um allmählich in den folgenden Tagen wieder zur Norm zurückzukehren. Am 5. Tage wurde dem Tiere Blut entnommen, das Serum agglutinierte Ruhrbazillen noch bei einer Verdünnung von 1 : 100 deutlich. Nach 12 Tagen erwies sich das Serum noch bei einer Verdünnung von 1: 200 gut wirksam. Die bakterizide Fähigkeit des Serums wurde am 15. Tage nach der Injektion geprüft; 0,05 ccm Serum schützten Meerschweinchen vor der tödlichen Minimaldosis. Drei weitere Experimente verliefen ohne besondere Abweichungen von dem erstbeschriebenen Versuch ähnlich.

Eine kleinere Reihe von Tieren ging bei diesen Experimenten zugrunde, zum Teil weil zu hohe Dosen verwandt worden waren. Bei anderen Versuchen wieder wurde keine bakterizide wie agglutinierende Wirkung erzeugt, sehr wahrscheinlich, weil die Bakterien vor dem Erhitzen nicht genügend getrocknet waren. Im allgemeinen waren die Erfolge, wie sie bei 4 Tieren beobachtet und kontrolliert wurden, relativ gute; nur wurde durchschnittlich ein etwas geringerer Schutzwert als bei Verwendung lebender oder abgetöteter Bazillen erreicht.

Jedenfalls geht aus diesen Versuchen hervor, daß es gelingt, mittels trocken erhitzter Bakterien, die zu einem abwägbaren, feinen Pulver verrieben sind, Antikörper im Blut der damit behandelten Tiere auszulösen. Die Verwendung eines solchen sterilen Impfpulvers verfolgt weiter den praktischen Zweck des persönlichen Schutzes des Immunisators bei seinen Impfungen.

Wir haben darauf hingewiesen, daß nur durch eine zelluläre Reaktion im Organismus, die auf den Reiz von Bakterien wie von ihren Giftstoffen ausgelöst wird, eine für monate- bis jahrelange Schutzdauer gegen die Infektion geschaffen wird.

Wir erkannten weiter, daß die Einverleibung von Bakterien in den menschlichen Organismus nur unter gewissen Kautelen stattzufinden hat, die eine Ausschaltung oder wenigstens eine möglichst große Abschwächung der Wirkungen der Protoplasmasubstanzen der Bakterien betrafen. Die Einverleibung minimaler Quantitäten von sterilisiertem Impfstoff in höchstens 2—3, einige Wochen auseinanderliegenden Impfterminen ergab bei den bisherigen praktischen Ver-

suchen, die in größerem Umfang bei Impfungen gegen Typhus angestellt wurden, relativ gute Erfolge.

Versuche, die störenden lokalen und allgemeinen Symptome, welche der aktiven Immunisierung unmittelbar folgen, abzuschwächen oder ganz aufzuheben, konnten auch in anderer Form unternommen werden. In der Kombination von passiver Immunisierung durch bakterizides Heilserum mit gleichzeitiger oder nachträglicher Impfung mit virulenten Infektionserregern.

Die Besredkaschen Versuche suchte ich in einigen Experimenten einer Nachprüfung zu unterziehen, indem ich seine Methode bei der Immunisierung gegen den Dysenteriebazillus anwandte.

Als Vorzüge seiner Methode hebt Besredka zwei Umstände besonders hervor, einmal daß die lokale wie allgemeine Reaktion infolge des mitinjizierten Immunkörpers bei weitem geringfügiger sei, als die Reaktion nach Injektion lebender oder abgetöteter Bakterien. Weiter soll durch die mitinjizierten Bakterien eine länger dauernde Schutzwirkung erzielt werden, während durch die Immunkörper die Immunität sofort eintreten soll. Ausgedehnteres Versuchsmaterial über diese Besredkasche Methode der Simultanimpfung liegt zurzeit nicht vor.

Versuchen wir die einzelnen, aufeinanderfolgenden Prozesse bei dieser Immunisierungsmethode genauer zu analysieren. Der Kern der Methode besteht in der Einführung immunkörperbeladener Bakterien in den tierischen Organismus. Den Immunisierungsplan müssen bei diesen Experimenten die quantitativen Verhältnisse zwischen verwendeter Serummenge und Bakterienmaterial beherrschen. Ein Überschuß von freien Bakterien, deren Rezeptoren von Immunkörpern nicht abgesättigt waren, mußte eine Störung herbeiführen, indem dadurch der aktive zelluläre Mobilisierungsplan, die Auslösung von spezifischen Ambozeptoren zu sehr in den Vordergrund trat. In diesem Fall entsprach der Immunisierungsprozeß einfach der Auslösung aktiver Immunität durch geringe Quantitäten bakteriellen Impfmaterials. Ferner würden die mit Immunkörpern beladenen Bakterien bei passendem Komplementzutritt im Organismus der Auflösung anheimfallen und eine Endotoxinwirkung, d. h. eine weitere Ambozeptorenauslösung sich zu der durch die freien, nicht abgesättigten Bakterien sezernierten Ambozeptorenmengen hinzuaddieren. Im anderen Falle wäre der Einwand statthaft, daß die eingetretene Bindung zwischen

Bakterienrezeptor und Ampozeptor nicht passend im fremden Blut kompletiert würde, so daß überhaupt keine Anregung der Antikörper produzierenden Zellen erfolgte.

Ich wandte bei meinen Versuchen die Immunisierungsmethode an, welche von Besredka gegen Pest, Cholera und Typhus vorgeschlagen wurde. Bei dem eindeutigen, negativen Erfolg dieser Experimente sehe ich von ausführlichen Versuchstabellen ab und will nur die Ergebnisse in Kürze charakterisieren.

Eine 48 Stunden alte Agarschrägkultur von Bact. dysenteriae Kruse wurde mit 1—2 ccm steriler, physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, die trübe Bakterienemulsion 1 Stunde bei 60° im Wasserbad erhitzt und diese Abschwemmung in schmale, kurze Reagenzgläschen gefüllt, die etwa 0,1—0,2 ccm stark agglutinierendes Kaninchenimmunserum (Titre 1 : 660) enthielten. Eine untere Schicht, die des Serums, schied sich dabei zunächst von einer oberen, die Bazillen enthaltenden Schicht; sehr bald begann nun der Agglutinationsprozeß, indem sich an der Schichtgrenze die agglutinierten Bakterien zu Boden senkten; nach ca. 10 Stunden lagen sämtliche Mikroben am Boden des Gefäßes zu Häufchen zusammengeballt, während sich die überstehende Flüssigkeit abklärte. Die überstehende Flüssigkeit wurde darauf abgegossen, und der Bakterienniederschlag 4—5mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Es resultierte schließlich ein weißer Bodensatz, der bei Zusatz von physiologischem Kochsalzwasser zu Injektionen verwandt wurde.

Mittels dieser nach der Vorschrift Besredkas gewonnenen Vaccine wurden 4 Kaninchen immunisiert. In 2 Fällen, in denen 2 aufeinander folgende subkutane Injektionen gemacht wurden, trat überhaupt keine Auslösung von Schutzstoffen ein; weder war eine Immunkörperproduktion bei einer Prüfung des Serums 10 Tage nach der letzten Einspritzung erzielt (das Kaninchenserum schützte selbst in Dosen von 1,0—1,5 ccm Meerschweinchen nicht vor der einfachen tödlichen Dosis virulenter Ruhrbazillen [$= {}^1/_{10}$ Öse]), noch war die Agglutinationsfähigkeit des Serums gesteigert. In den beiden anderen Fällen schützte 1,0 ccm Serum gerade vor der tödlichen Minimaldosis der Bakterien.

Auf Grund dieser Versuche war also eine Sprengung der Bindung zwischen Bakterienrezeptoren und Serumkörpern nicht eingetreten; die immunbeladenen Bakterien waren als reizlose, passive Substanz

völlig unwirksam. Praktische Erfolge wären demnach mit dem Vaccin Besredkas im Gegensatz zu den Angaben von Besredka und von Dopter für Immunisierungsversuche mit dem Ruhrbazillus nicht zu erwarten.

Ruffer und Willmore sahen, daß eine 24-stündige Behandlung von Ruhrbazillen mit Pepsin und Salzsäure die Bazillen entgiftet. Die Injektion derart entgifteter Bazillen wurde von Kaninchen gut vertragen, ja die Tiere ließen sich auf diese Weise gut immunisieren und bildeten reichliche Mengen von Agglutininen, bakteriziden Stoffen und Opsoninen, nicht dagegen Antitoxin in ihrem Serum. Da die Immunität sehr schnell eintritt, empfehlen Ruffer und Willmore ihre Methode auch für die Schutzimpfung von Menschen gegen die Ruhr.

Hida und Toyoda immunisierten Meerschweinchen und Kaninchen durch subkutane oder intraperitoneale Injektion bazillenfreier Filtrate, durch mittels Pepsin oder Trypsin verdaute Ruhrbazillen. Auch durch Verabreichung keratinierter Kapseln per os erzielten sie mit derart verdauten Bakterien Immunität; in dem Serum so immunisierter Tiere konnten sie 14 Tage nach Verabreichung des Impfstoffs Agglutinine und bakterizide Substanzen nachweisen. Durch Verfütterung bei 60° C. abgetöteter Bakterien konnten sie dagegen Tiere nicht immunisieren.

Praktisch ist die aktive Immunisierung gegen die Bazillenruhr nur von Shiga im großen Maßstabe vorgenommen worden, der sich der Simultanmethode bediente, bei der die der Injektion folgende Reaktion nur mäßig ist. Shiga behandelte in den Jahren 1898—1900 auf diese Weise 10 000 Japaner in den Gegenden, in denen die Ruhr epidemisch wütete. Der erzielte Impfschutz war bezüglich der Morbidität kein besonders großer, denn auch die so behandelten Japaner erkrankten an Ruhr in gleicher Weise wie nicht geimpfte, jedoch will Shiga bei seinen Schutzgeimpften eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität (in manchen Gegenden von 30—40% der Erkrankten auf 0%) konstatiert haben. Da aber auch dieser immerhin als günstig zu bezeichnende Einfluß der Schutzimpfung nicht lange vorhält, schlug Shiga selbst vor, sich bei der Ruhr mit der passiven Immunisierung zu begnügen.

Von Lucksch wurden während einer unter Irren grassierenden Ruhr eine größere Zahl von Individuen aktiv immunisiert, die Untersuchungen ergaben folgende Resultate:

Der bakteriolytische Serumtitre der Ruhrrekonvaleszenten betrug für die homologen Bazillen bei Krusedysenterie bis zu 0,01, bei Flexner-, resp. Y-Dysenterie 0,1. Diese Erhöhung des bakteriziden Titres hielt bei Kruse-Dysenterie längere Zeit an; in der 4. Woche nach der Genesung ist der Titre am höchsten, um von da an wieder abzunehmen.

Es gelang bei zweimaliger Impfung mit dem nach der Methode von Pfeiffer und Kolle hergestellten Impfstoff aus Flexner-Bazillen eine Erhöhung des bakteriziden Titres der Geimpften zu erreichen, der den der Rekonvaleszenten übertraf. Eine schädliche Nebenwirkung wurde dabei nicht beobachtet. Die anderen aktiven Immunisierungsmethoden (nach Neißer-Shiga und Löffler) hatten diesen Erfolg nicht aufzuweisen.

Eine Erhöhung des Serumtitres für Krusebazillen konnte bei der aktiven Immunisierung nach der Methode von Neißer und Shiga nicht erreicht werden. Die anderen Methoden waren wegen der mit der Impfung verbundenen starken lokalen Reaktion für Krusebazillen nicht verwendbar.

Immunisierung per os beim Menschen wurde von Shiga versucht. Durch lange fortgesetzte Darreichung abgetöteter Ruhrkultur per os in verschiedenen japanischen Irrenanstalten, in denen ständig Ruhr herrschte, versuchte er Immunisierung am Menschen vorzunehmen; er glaubt, gute Erfolge mit dieser Methode erzielt zu haben.

Untersuchungen über die Bakterienpräzipitine bei der Bazillenruhr entbehren des praktischen Interesses. Es gelang bislang nicht, die Präzipitationsreaktion zu diagnostischen Zwecken verwertbar zu machen, während die Bakterienagglutination ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zur Erkenntnis des die Infektion verursachenden Mikroorganismus wurde.

Es wurden daher von mir Versuche angestellt, in einer Reihe von Bouillonfiltraten resp. Agarkochsalzextrakten, aus denen die wirksame präzipitinogene Substanz in verschiedener Weise gewonnen war, eine eventuelle Steigerung der Präzipitinwirkung in höheren Verdünnungen, wie eine Abkürzung des zeitlichen Verlaufs des Reaktionsprozesses zu erhalten.

Ich hatte die bereits an anderer Stelle publizierten Untersuchungen weiter fortgesetzt, ohne zu Resultaten zu gelangen, die praktisch

wichtig waren. — Verwandt wurde ein Ruhrstamm, der durch ein von Kaninchen erhaltenes Immunserum noch bei 1 : 1000 deutlich agglutiniert wurde. Die Bouillonkulturen und Kochsalzagarextrakte wurden stets durch ungebrauchte Pukallzellen oder Silberschmidtsche Tonzellen filtriert. Die präzipitinogenhaltigen Lösungen wurden, nachdem das Filtrat auf Sterilität geprüft war, in sterilen Gläsern aufbewahrt. Die Ausbeute an präzipitinogener Substanz in 8, 14 und 30 Tage alten Bouillonkulturen war in der Mehrzahl der Untersuchungsreihen die gleiche. Gewöhnlich ergaben Verdünnungen des Immunserums von 1 : 20 und 1 : 40 nach 2-stündigem Verweilen im Brutschrank Trübungen und leichte Flockenbildung, nach spätestens 16—24 Stunden war entsprechend den einzelnen Verdünnungen ein mehr oder weniger massiger Niederschlag aufgetreten. Ältere, 12—18 Wochen alte Bouillonkulturen ergaben seltener Abweichungen, indem nur Verdünnungen des Immunserums von 1: 10 oder 1 : 20 Niederschläge hervorbrachten.

Ich erhielt ähnliche Resultate mit Agarkochsalzextrakten; auch hier erwiesen sich höhere Verdünnungsgrade als 1 : 50 als unwirksam. Bouillonkulturen, die einen Zusatz von Leucin und Glykokoll erhalten hatten, Gehirnnährböden boten keine erwähnenswerten Modifikationen in der Präzipitatbildung. Eiweißfreie Nährböden (Asparagin 4,0; Kochsalz 5,0; neutrales Natriumphosphat 2,0; milchsaures Ammoniak 6,0) ergaben eine nur geringfügige Ausbeute an präzipitinogener Substanz.

Nach allem schien der Schluß gerechtfertigt, daß die Menge und Konzentration der präzipitinogen Substanz, die in das Nährsubstrat übergeht, nur geringgradig war und öfter variable Eigenschaften im Aufbau ihres Moleküls zeigte. Letztere wurden besonders nach Erwärmung von Bouillonkulturfiltraten und Agarkochsalzauszügen konstatiert: Die erhitzten Kochsalzagarextrakte erwiesen sich weniger thermostabil als die Bouillonkulturfiltrate. Wie Kraus und Joachim jedoch bereits nachgewiesen hatten, handelte es sich hier bei den Dysenteriekulturen nicht um eine durchgehend konstante Eigenschaft der beiden auf verschiedene Weise gewonnenen präzipitinogenen Substanzen; sehr selten nur erwies sich das Filtrat von Bouillonkulturen thermolabil, während Kochsalzagarfiltrate sich thermostabil zeigten.

Zudem konnte angenommen werden, daß die Art der Immuni-

sierung einen Einfluß auf die Komposition des Agglutinins ausüben kann. So erzeugen im allgemeinen Immunsera, die mit erwärmten Bazillen gewonnen sind, bessere Agglutininproduktion als die mit lebenden, unerwärmten Bakterien erhaltenen Sera. Ähnliche Differenzen wurden bei verschiedenster Behandlung der Bakterien vor der Injektion je nach dem Abbau der Agglutinin (resp. Präzipitin) auslösenden Substanz und dem Intaktbleiben der wirkungsfähigen Komponenten gefunden.

Also ergaben sowohl die Veränderungen in der Konstruktion der bakteriellen Substanz, mit der ein Immunserum erzeugt wird, wie durch verschiedenartige Prozesse gewonnene Filtrate verschiedene Reaktionsstufen, die entsprechend dem Abbau der verwendeten Substanzen, der Modifikation der wirksamen Komponenten, variiert werden können, die jedoch auch von der Empfindlichkeit und Reaktionsfähigkeit der spezifischen Zellen des tierischen Organismus abhängen.

Bei der Einwirkung höherer Temperaturen — lehrten Untersuchungen von K r a u s und v. P i r q u e t — erfährt lediglich die fällende Gruppe des Präzipitins eine Modifikation; das Präzipitinmolekül wird zum Präzipitoid, das seine bindende Eigenschaft bewahrt hat. Zugleich wurde bei der Verwendung präzipitoidhaltiger Immunserums eine Hemmung der Niederschlagsbildung nach Zusatz aktiven präzipitierenden Serums konstatiert.

Eigene, an anderer Stelle schon erwähnte Versuche, die mit Dysenteriefiltraten (Stamm S h i g a) von vierwöchentlichen Bouillonkulturen und spezifischem Kaninchenimmunserum (Agglutinationstitre von 1 : 800) erhalten wurden, ergaben ähnliche Resultate. Wurde so zu 2,0 ccm Dysenteriefiltrat 0,2 oder 0,5 ccm inaktiviertes Immunserum zugesetzt, so trat keine Niederschlagsbildung ein; ebensowenig traten nach neuem Zusatz von 0,2 resp. 0,5 ccm aktivem Immunserum zu der gleichen Menge Filtrat Präzipitate auf. Erst bei Zusatz größerer Filtratmenge fielen typische Niederschläge aus; die Hemmung der Präzipitatbildung hing demnach auch hier von der Menge des zugesetzten Filtrats ab. Daß auch längeres Aufbewahren eines Immunserums den Verlust der fällenden Gruppe des Präzipitinmoleküls mit sich bringen kann, bewies die Untersuchung eines Dysenterieimmunserums (mit Stamm S h i g a erzeugt), das 5½ Monate lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen war; bei einer Verdünnung von 1 : 5 und 1 : 10 trat hier kein Niederschlag ein.

Ich bestätigte also in diesen Versuchen, daß auch das durch Injektion von Ruhrbazillen erhaltene Immunserum über ein Präzipitin verfügt, das eine stabile, resistente, bindende Gruppe und eine gegen äußere Einflüsse relativ widerstandslose, fällende Gruppe besitzt und kann das Dysenteriepräzipitin daher unter die bisher untersuchten Bakterienpräzipitine infolge seines analogen Baues und seiner analogen Wirkungsweise einordnen.

Ebenso wie bei den einzelnen Dysenterieagglutininen Partialagglutinine nachgewiesen werden können, ergaben hier Partialpräzipitine Niederschlagsbildungen in den einzelnen differenten Bouillonfiltraten. Das benutzte Shigaserum agglutinierte die entsprechenden Shiga-Kruse stämme noch in Verdünnungen von 1:1500 bis 1:800 und rief in den analogen Kulturfiltraten massige Niederschläge hervor; Stamm Flexner wurde dagegen nur in einer Verdünnung von 1:80 agglutiniert und rief entsprechend erst bei Zusatz einer größeren Serummenge — von 1,0 ccm zu 2 ccm Filtrat — eine Trübung in geringer Flockenbildung hervor.

In den meisten tierischen Normalseris wurden nur relativ geringe Agglutinationswerte für Ruhrbazillen gefunden, abgesehen von einzelnen Rinderseris, die, speziell Flexnerstämme, öfter bis zur Verdünnung 1 : 400 agglutinierten. Diese Normalsera ergaben auch in einigen Fällen in Verdünnungen von 1 : 5, 1 : 10, sehr selten bei 1 : 20, Trübungen und Niederschläge in Flexnerfiltraten.

Ebenso wie ein Übergang und eine kurzwährende Persistenz von Ruhrbakterienagglutininen vom immunisierten Muttertier (Kaninchen) auf die jungen Tiere konstatiert werden konnte, gelang es, im Serum neugeborener Kaninchen, die von einem mit Stamm Flexner immunisierten Muttertier stammten, Ruhrpräzipitin in stärkeren Verdünnungen des Serums (1 : 5) nachzuweisen; Sera anderer neugeborener Kaninchen, wie ausgewachsener normaler Tiere zeigten niemals Niederschläge in den spezifischen Bouillonfiltraten.

Bakteriotrope Substanzen wurden von Haendel im Ruhrserum nachgewiesen und zur Differentialdiagnose verwertet.

Ruffer und Willmore fanden Opsonine im Serum immunisierter Kaninchen. Auché verglich die opsonische Kraft des Shiga-Kruse-Serums von Vaillard und Dopter mit der des polyvalenten Dysenterieserums von Coyne und Auché und stellte fest, daß diese dem Heilwert der beiden parallel ging.

Komplementbindende Substanzen sind nach Lepskis und Schatiloffs Untersuchungen in den mit Vollbakterien gewonnenen Immunseris in besonders großen Mengen vorhanden, in geringerem Maße in nur mit Toxinen bereiteten. Nach ihren und Händels Beobachtungen erweisen sich diese komplementbindenden Stoffe als spezifisch, doch erscheint es nach Wassermanns, Hellers, Kolles und de Mestrals Untersuchungen noch zweifelhaft, ob sie für die Differenzierung der Ruhrbazillen brauchbar sind, da das Bindungsvermögen verschiedener Ruhrstämme, auch innerhalb desselben Typus, ein sehr verschiedenes ist. Kolle, Heller und de Mestral fanden, daß Dysenterie-Immunsera komplementbindende Stoffe enthielten, daß ferner nur mit Dysenterieantigen (Aggressin oder Vollbakterien) eine abgestufte Hemmung der Hämolyse noch in sehr kleinen Mengen verursacht wurde, daß also die komplementbindenden Substanzen im Ruhrserum spezifisch sind.

Schließlich stellten noch Schroeter und Gutjahr fest, daß die Ergebnisse der Komplementbindung nicht dazu beitragen können, eine einwandfreie Differenzierung der Ruhrbazillen zu ermöglichen.

Über Dysenterieaggressine berichteten Pane und Lotti, sowie Heller, Kolle und de Mestral. Pane und Lotti fanden, daß durch gleichzeitige oder vorherige Injektion von Extrakten des Dysenteriebazillus in die Peritonealhöhle untertödliche Dosen lebender Kultur unter massenhafter Vermehrung der Keime zu tödlichen wurden. Unter dem Einfluß von 1 ccm Aggressin (= 1 Agarkultur + 1,00 ccm 0,8 % physiol. Kochsalzlösung, 2 Std. bei 60—65°, dann durch Zentrifugieren von den Bakterienzellen befreit; tödliche Dose für Meerschweinchen 1,0 ccm intraperitoneal) war schon der tausendste Teil der tötlichen Gabe Ruhrbazillen, der allein für sich in kürzester Zeit aus der Bauchhöhle verschwinden würde, imstande, sich unaufhaltsam bis zum Tode des Tieres zu vermehren.

Nach Hellers, Kolles und de Mestrals Untersuchungen unterliegt jedoch die agressive Eigenschaft der verschiedensten Extrakte und Ruhrbakterien unkontrollierbaren Schwankungen, so daß nur inkonstante Versuchsresultate von diesen Forschern erhoben werden konnten.

IX. Agglutination durch Normal- und Immunserum.

Die morphologische und kulturelle Charakteristik eines Mikroorganismus galt bis Mitte der neunziger Jahre als wesentlichstes Kriterium für die Spezifität. Als jedoch bei systematischen bakteriologischen Untersuchungen aus Wässern, aus Dejektionen kranker und gesunder Individuen Bakterien isoliert wurden, die in ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten die weitgehendste Ähnlichkeit mit pathogenen Arten, wie Typhus- oder Cholerabazillen, aufwiesen, stellten sich die Resultate der Züchtungsversuche nicht immer als zureichend und beweiskräftig genug heraus, um den spezifischen Charakter des gefundenen Mikroorganismus zu verifizieren.

Um diese Zeit erschienen die serodiagnostischen Untersuchungsmethoden, die noch im Augenblick im Vordergrund des Interesses des Klinikers und Bakteriologen stehen, zur rechten Zeit auf dem Plan; die morphologischen und kulturellen Untersuchungen wurden entsprechend der zunächst etwas überschätzten Bedeutung der biologischen Methoden in vielen Fällen in den Hintergrund gedrängt. Für die Ätiologie des Typhus, der Cholera und einiger anderer akuter Infektionskrankheiten bewährten sich in der Folgezeit diese serodiagnostischen Untersuchungen als kräftigste Stütze der Bakteriologie.

Auch zur Klärung der anfänglich recht unklaren Ätiologie der Dysenterie ist die Verwertung der serodiagnostischen Methoden von großem Nutzen gewesen. Im Serum von dysenteriekranken Menschen wie mit Dysenterie infizierten Tieren erkannte man ein spezifisches Reagens für die infizierende Bakterienart.

Der spätere Ausbau der Serodiagnostik führte allerdings zu einzelnen Einschränkungen, manchen Richtigstellungen und anderen Deutungsversuchen; der Spezifitätscharakter der serodiagnostischen

Reaktionen, speziell der Bakteriolyse und Agglutination, blieb jedoch unerschüttert. So konnte das Phänomen der Gruppenagglutination, der Beeinflussung anderer Stämme durch ein Serum, das mit einem dem infizierenden Bazillus nahestehenden Mikroorganismus gewonnen war, bei einer richtigen Würdigung und Erkenntnis der Beziehungen zwischen verwandten Bakterienstämmen und Immunseris, die dominierende Stellung der serodiagnostischen Reaktionen nicht ins Wanken bringen.

Die Untersuchungen über die Spezifität der Antikörper führten zu der Folgerung, daß je nach den wirkungsfähigen Komponenten des Bakterienprotoplasmas und der Funktionstüchtigkeit der affizierten Zellkomplexe ein Serum produziert wird, das neben einem rein spezifischen Hauptelement differente Nebenprodukte enthalten kann, die ihrerseits auf die zugehörigen Bakterienstämme einen gewissen Einfluß äußern können, wenn deren Protoplasma eine dem zur Infektion verwandten Stamm ähnliche Komposition aufweist.

Die Deutungen des Wesens der Agglutination, mit der wir uns im vorliegenden Abschnitt zu beschäftigen haben, fußen allerdings noch auf hypothetischen Voraussetzungen, die sich jedoch nicht rein spekulativ, sondern auch in experimenteller Hinsicht beim Ausbau und der weiteren Entwicklung der Serodiagnostik glänzend bewährt haben.

Die Arbeit des Immunisators ist mit der Einführung des Antigens in den tierischen oder menschlichen Organismus beendet. Unsere Versuche, die Arbeit der produzierenden Zellen zu dirigieren, Hemmungen und Steigerungen dieser Zelleistungen zu inszenieren, scheiterten. Die Resultate der bisher dahinzielenden Experimente, die sich aus zufälligen Beobachtungen, aus einigen die gesamte Tätigkeit der Zelle berührenden, recht unsicheren Versuchen zusammensetzten, ergaben bisher keinen irgendwie befriedigenden Aufschluß über die Art der Zelltätigkeit, das Wesen der Agglutinin- und Bakteriolysinbildung. Wir müssen uns mit der Hypothese begnügen, daß wir es mit zellulären Sekretionsprozessen zu tun haben, die sich teils intrazellulär wie bei der Phagozytose, teils extrazellulär abspielen. Das Blutserum ist das Medium, das diese in einzelnen Zellarten bereits latenten Schutz- und Reaktionsstoffe in sich aufnimmt und dessen veränderte Qualitäten über die Leistungen der affizierten Zellen den Experimentator unterrichten.

Als ein funktioneller Reizzustand bleibt nach der einmal erfolgten Infektion die Produktion dieser Reaktionselemente noch eine Zeit lang bestehen, und die Prüfung des Serums auf diese Stoffe kann daher noch nachträglich, nach dem klinischen Ablauf der Infektionskrankheit, zur Sicherung der Diagnose mit Erfolg verwandt werden.

Der praktische, diagnostische Wert der Serodiagnostik beruht demnach einmal auf der unbedingt zuverlässigen Spezifität der Proben, in einer technisch leichten Ausführbarkeit der Reaktionen und endlich in der Möglichkeit, noch nach Ablauf von Wochen und Monaten aus dem Serum die vorausgegangene Erkrankung gewissermaßen ablesen zu können.

Serodiagnostische Untersuchungen bei der bazillären Dysenterie sind recht spärlich erfolgt. Das auf einzelne Gegenden lokalisierte Vorkommen der Ruhr schien die mit dieser Infektionskrankheit in Berührung kommenden Ärzte weniger zum Studium der Erkrankung aufzufordern, zumal die klinischen Symptome den Charakter der Krankheit ohne Schwierigkeiten klarlegten. Das Interesse für die bazilläre Dysenterie ist daher, wenigstens in Deutschland, immer wenig lebhaft gewesen. Die durch die Ruhrepidemien betroffenen Kreise waren vornehmlich die Organe der Sanitätsinspektion, und diesen verdanken wir in der Tat durch statistische Arbeiten wertvolle Aufschlüsse über die Ausbreitung der Epidemie. Serodiagnostische Untersuchungen waren während der einzelnen, in den letzten Kriegen beobachteten Ruhrepidemien infolge prekärer Verhältnisse ebenfalls spärlich. In den Prioritätsstreitigkeiten um die Entdeckung des Ruhrbazillus machten schließlich weniger die biologischen Untersuchungen den Hauptteil aus, mehr im Vordergrund standen die morphologischen und kulturellen Beobachtungsresultate. Allerdings muß zugegeben werden, daß um diese Zeit erst das Interesse für die serodiagnostischen Untersuchungen geweckt wurde.

Ich versuchte daher im Verein mit andern Untersuchern, Jürgens, Dörr, u. a. diese fehlende Lücke so gut wie möglich auszufüllen. Die Untersuchungen verfolgten den Zweck, die Ätiologie der Dysenterie weiter zu klären und Beziehungen zwischen der Agglutination der Ruhrbazillen mit der anderer Erreger in akuten Infektionskrankheiten aufzufinden.

Bevor wir zu unsern Beobachtungen und Experimenten über-

gehen, seien einige Bemerkungen über die Technik der Untersuchungen vorausgeschickt.

Um gleichmäßige Resultate zu erhalten, ist die Einhaltung einer fixierten Methodik in jedem Falle zu Agglutinationszwecken erforderlich. Eigene Erfahrungen auf Grund vergleichender Prüfungen differenter Methoden erkannten der mikroskopischen Beobachtung der Agglutination den Vorrang zu. Abgesehen von der schneller ablaufenden, mit dem Auge verfolgbaren Reaktion, schien uns die mikroskopische Beobachtung für klinische Zwecke bei Gewinnung kleinster Serummengen geboten. Vergleichende Prüfungen der mikroskopischen und makroskopischen Technik ergaben uns keinerlei wesentliche Vorzüge der einen oder der anderen Methodik.

Die stete Beobachtung eines Kontrollpräparates war naturgemäß Erfordernis für die Beurteilung des positiven oder negativen Ausfalls der Reaktion. Zur Verdünnung des klar zentrifugierten Blutserums wurde 0,875% Kochsalzlösung benutzt, indem nach dem Vorgang von M. Pfaundler wie von Rostoski mittels des Melangeurs für die Zählung der Leukozyten verschiedene Verdünnungsgrade hergestellt wurden und je 1 Öse der jeweiligen Verdünnung mit 1 Öse Bakterienkultur sorgfältig gemischt im hängenden Tropfen beobachtet wurde.

Von Bakterienkulturen wurden sowohl Agaraufschwemmungen in steriler physiologischer Kochsalzlösung wie 16—24-stündige Bouillonkulturen verwandt. Dysenteriebazillen in einer gleichmäßigen, leicht getrübten Agaraufschwemmung zeigten nach meinen Erfahrungen niemals spontane Agglutination, so daß diese Aufschwemmungen — ebenso wie die Aufschwemmung von Typhusbazillen — in vielen Fällen der Bouillonkultur, die öfter Neigung zur Spontanagglutination aufwies, vorgezogen wurden. Im Gegensatz zu den Angaben von Porcile und Kafka habe ich nach sehr zahlreichen Agglutinationsversuchen die mikroskopische Beobachtung der Bakterien aus Bakteriensuspensionen niemals beanstanden können.

Die einzelnen Präparate wurden sofort, resp. 5—10 Min. nach der Anstellung der Probe und nach 2 Stunden wieder besichtigt. Die Beobachtung dieser Zeitgrenze von 2 Stunden genügte nach meinen Erfahrungen auch hier für den Eintritt einer positiven Reaktion. Beobachtungen, die über mehrere Stunden ausgedehnt wurden, ergaben weder einen positiven Ausfall der Reaktion, wenn diese nach zwei Stunden noch negativ war, noch eine Verstärkung einer nach 2-stündiger Dauer erst schwach ausgeprägten Agglutination.

Genauere Messungen der Größe der Häufchen, Zählungen und nach diesen Gesichtspunkten abgeschätzte Gradeinteilungen der Intensität der Reaktion unterblieben; wir hielten die Bezeichnung „schwache Häufchenbildung" (schwache H.b.), „starke Häufchenbildung" (starke H.b.) und „vollständige Häufchenbildung" (vollst. H.b.) für unsere Untersuchungszwecke für vollkommen ausreichend.

In etwa 30 Fällen wurden — unter Kontrolle einfacher Bouillonkulturen — mit Formol zu 48-stündiger Bouillonkultur (1% einer 10proz. Formollösung) abgetötete Bouillonkulturen verwandt. Die Benutzung solcher abgetöteter Bakterienkulturen erwies sich auch bei der Agglutination der Dysenteriebazillen als brauchbar.

Von unseren Dysenteriestämmen wurden nur ältere Laboratoriumsstämme, die durch hochwertige Tiersera in hohen Verdünnungen gut agglutiniert wurden, verwandt.

Bei der Prüfung verschiedener menschlicher Sera, sowohl normaler wie kranker Individuen, war es von Wichtigkeit, nicht nur Dysenteriestämme auf Agglutination zu untersuchen; es wurden zum Vergleich der Agglutinationsfähigkeit dieser Sera eine Reihe von der Coli-Typhusgruppe angehörigen Bakterienstämmen benutzt. Da ferner die bazilläre Dysenterie, wie die neueren Untersuchungen fest-

gestellt haben, ebenso wie die typhösen Erkrankungen durch differente Ruhrstämme veranlaßt wird, die Agglutinationsreaktion also auch hier nicht art-, sondern gattungsspezifischer Natur in vielen Fällen sein kann, wurden auch differente Ruhrstämme zur Agglutination durch die verschiedenen Sera in Betracht gezogen.

Eine weitere Folgerung dieser Gattungsspezifität der Agglutination, die zuweilen eine Häufchenbildung verwandter Bakterienstämme durch ein und dasselbe Sera ergeben kann, lag in der Notwendigkeit der Austitrierung der Serumflüssigkeit.

Wie die zahlreichen Untersuchungen ergaben, war analog den typhösen Erkrankungen als unterer Grenzwert einer positiven Reaktion etwa die Verdünnung des Serums (mit physiologischer Kochsalzlösung) von 1 : 50 anzusehen. Wir begannen unsre Titrereihen mit der Verdünnung des Serums von 1 : 20, danach folgten Verdünnungen von 1 : 50, 1 : 100 usw. Unsere Methodik bestand danach in der Anwendung der mikroskopischen Beobachtung bei Zimmertemperatur, wobei als Zeitgrenze eine Beobachtungsdauer von 2 Stunden gewählt wurde und verschiedene Serumverdünnungen auf Bouillonkultur oder auf die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Agarkultur einwirkten.

Agglutination durch normale Tiersera.

Angaben über die Agglutination von Dysenteriebazillen durch normale Tiersera liegen in beschränktem Umfang vor. Lentz untersuchte normales Ziegenserum auf Agglutinationsfähigkeit gegenüber dem Shiga-Krusebazillus und erhielt in einer Verdünnung von 1 : 50 ein positives Resultat. Nach demselben Autor agglutinierten von zwei Pferdeseris das eine den Shiga-Krusestamm bei 1 : 20, den Stamm Flexner bei 1 : 50, das andere Pferdeserum Stamm Flexner bis 1 : 100, Stamm Shiga-Kruse bei 1 : 20. In einer weiteren Arbeit über die Differenzierung einiger Ruhrstämme fand Lentz, daß normales Kaninchenserum in einer Verdünnung von 1 : 25 Stamm Flexner I wie Flexner Manila zur Häufchenbildung brachte, ein Pseudodysenteriestamm Kruses wurde noch bei 1 : 10 agglutiniert. In einer Verdünnung von 1 : 10 wurden durch normales Ziegenserum die Stämme Shiga-Kruse, in einer Verdünnung von 1 : 25 die Stämme Flexner I und Flexner-Manila und ein Pseudodysenteriestamm, in einer Verdünnung

von 1 : 50, der ruhrähnliche Stamm Meerkötter (aus der Döberitzer Epidemie) agglutiniert. P. Theodor Müller fand bei der Agglutination von Dysenteriebazillen (Stamm Shiga-Kruse) durch normales Meerschweinchen- und Kaninchenserum in einer Verdünnung von 1 : 1 gewöhnlich negative Resultate, im allgemeinen wurde der Verdünnungsgrad 1 : 5 nicht überschritten. Posselt und v. Sagasser fanden, daß normale Kaninchensera gewöhnlich nicht stärker als bei einer Verdünnung von 1 : 10 agglutinierten, normales Meerschweinchenserum agglutinierte bei 1 : 1 nicht, normale Hühnersera in der zwei- bis dreifach stärkeren Serumverdünnung, während ein normales Ziegenserum und ein Taubenserum bei 1 : 1 nicht agglutinierte. Pfuhl konstatierte, daß zwei normale Kaninchensera nicht über die Verdünnung 1 : 5 Dysenteriebazillen agglutinierten. Eisenberg konstatierte eine Agglutinationsfähigkeit des Typus Shiga durch normales Pferdeserum bei einer Verdünnung von 1 : 10 bis 1 : 20, des Typus Flexner bei 1 : 75 bis 375.

Eigene Untersuchungen über die Agglutination von Dysenteriebazillen durch verschiedene Tiersera ergaben folgende Resultate:

Pferdeserum I Agglutination in Verdünnung von						Pferdeserum II Agglutination in Verdünnung von						
Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	1:300
Shiga	+	o	o	o	o	Shiga	+	o	o	o	o	o
Kruse	+	o	o	o	o	Kruse	+	o	o	o	o	o
Flexner	+	+	+	o	o	Flexner	+	+	+	+	o	o
Celli	+	+	o	o	o	Celli	+	o	o	o	o	o
Typhus	+	o	o	o	o	Typhus	o	o	o	o	o	o
Paraty A	+	o	o	o	o	ParatyA	+?	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o	ParatyB	o	o	o	o	o	o
Coli	o	o	o	o	o	Coli	+	o	o	o	o	o
Proteus	+	+	o	o	o	Proteus	+	o	o	o	o	o

Pferdeserum III Agglutination in Verdünnung von						Pferdeserum IV. Agglutination in Verdünnung von					
Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	o	o	o	o	Shiga	o	o	o	o	o
Kruse	o	o	o	o	o	Kruse	o	o	o	o	o
Flexner	+	+	+	+	+?	Flexner	+	+	+	+	o
Celil	+	+	+	o	o	Celli	+	o	o	o	o
Typhus	+	+	o	o	o	Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	+	+	+	o	o	Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	+	+	o	o	o	Paraty B	+	o	o	o	o
Coli	+	o	o	o	o	Coli	+	+	o	o	o
Proteus	+	+	+?	o	o	Proteus	+	o	o	o	o

Ziegenserum I Agglutination in Verdünnung von Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	o	o	o	o
Kruse	+	o	o	o	o
Flexner	+	+	+	o	o
Celli	+	+	+	o	o
Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o
Coli	+	o	o	o	o
Proteus	+	o	o	o	o

Ziegenserum II Agglutination in Verdünnung von Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	+	o	o	o
Kruse	+	+	o	o	o
Flexner	+	+	o	o	o
Celli	+	+	o	o	o
Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	+	o	o	o	o
Coli	+	o	o	o	o
Proteus	+	+	+	o	o

Hühnerserum I Agglutination in Verdünnung von Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	+	o	o	o
Kruse	+	+?	o	o	o
Flexner	+	+	+	o	o
Celli	+	+	+	o	o
Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o
Coli	+	+	o	o	o
Proteus	+	o	o	o	o

Hühnerserum II Agglutination in Verdünnung von Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	o	o	o	o
Kruse	+	o	o	o	o
Flexner	+	+	o	o	o
Celli	+	+	o	o	o
Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	+	o	o	o	o
Coli	o	o	o	o	o
Proteus	+	+	o	o	o

Rinderserum I Agglutination in Verdünnung von Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	+	+	+	+?
Kruse	+	+	+	o	o
Flexner	+	+	+	+	+
Celli	+	+	+	o	o
Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o
Coli	+	o	o	o	o
Proteus	+	o	o	o	o

Rinderserum II Agglutination in Verdünnuug von Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	+	+	o	o
Kruse	+	+	o	o	o
Flexner	+	+	+	+	+?
Celli	+	+	+	o	o
Typhus	+	+?	o	o	o
Paraty A	+	o	o	o	o
Paraty B	+	+	+	o	o
Coli	+	+	o	o	o
Proteus	+	+	+	+	+

Rinderserum III. Agglutination in Verdünnung von Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	+	o	o	o
Kruse	+	o	o	o	o
Flexner	+	+	+	o	o
Celli	+	+	o	o	o
Typhus	+	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o
Coli	o	o	o	o	o
Proteus	+	+	o	o	o

Hammelserum I Agglutination in Verdünnung von						Hammelserum II Agglutination in Verdünnung von					
Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	+	o	o	o	o	Shiga	+	+	+	o	o
Kruse	+	+	o	o	o	Kruse	+	+	+	o	o
Flexner	+	+	o	o	o	Flexner	+	+	+	+	o
Celli	+	o	o	o	o	Celli	+	+	o	o	o
Typhus	o	o	o	o	o	Typhus	+?	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o	Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o	Paraty B	+	+?	o	o	o
Coli	+	o	o	o	o	Coli	o	o	o	o	o
Proteus	+	o	o	o	o	Proteus	o	o	o	o	o

Schweineserum I Agglutination in Verdünnung von						Schweineserum II Agglutination in Verdünnung von					
Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	o	o	o	o	o	Shiga	+	o	o	o	o
Kruse	o	o	o	o	o	Kruse	+	o	o	o	o
Flexner	+	+	o	o	o	Flexner	+	+	+	o	o
Celli	+	o	o	o	o	Celli	+	o	o	o	o
Typhus	o	o	o	o	o	Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o	Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o	Paraty B	o	o	o	o	o
Coli	+	+	+?	o	o	Coli	+	+	o	o	o
Proteus	+	o	o	o	o	Proteus	o	o	o	o	o

Kaninchenserum I Agglutination in Verdünnung von						Kaninchenserum II Agglutination in Verdünnung von					
Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	o	o	o	o	o	Shiga	o	o	o	o	o
Kruse	o	o	o	o	o	Kruse	o	o	o	o	o
Flexner	+	o	o	o	o	Flexner	o	o	o	o	o
Celli	o	o	o	o	o	Celli	o	o	o	o	o
Typhus	o	o	o	o	o	Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o	Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o	Paraty B	o	o	o	o	o
Coli	o	o	o	o	o	Coli	o	o	o	o	o
Proteus	+	o	o	o	o	Proteus	o	o	o	o	o

Kaninchenserum III Agglutination in Verdünnung von						Kaninchenserum IV Agglutination in Verdünnung von					
Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	o	o	o	o	o	Shiga	o	o	o	o	o
Kruse	o	o	o	o	o	Kruse	o	o	o	o	o
Flexner	+	+	o	o	o	Flexner	+	o	o	o	o
Celli	o	o	o	o	o	Celli	+	o	o	o	o
Typhus	o	o	o	o	o	Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o	Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o	Baraty B	o	o	o	o	o
Coli	o	o	o	o	o	Coli	o	o	o	o	o
Proteus	o	o	o	o	o	Proteus	o	o	o	o	o

Meerschweinchenserum I Agglutination in Verdünnung von						Meerschweinchenserum II Agglutination in Verdünnung von					
Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200
Shiga	o	o	o	o	o	Shiga	o	o	o	o	o
Kruse	o	o	o	o	o	Kruse	o	o	o	o	o
Flexner	+	o	o	o	o	Flexner	o	o	o	o	o
Celli	o	o	o	o	o	Celli	o	o	o	o	o
Typhus	o	o	o	o	o	Typhus	o	o	o	o	o
Paraty A	o	o	o	o	o	Paraty A	o	o	o	o	o
Paraty B	o	o	o	o	o	Paraty B	o	o	o	o	o
Coli	+?	o	o	o	o	Coli	o	o	o	o	o
Proteus	o	o	o	o	o	Proteus	+	+	o	o	o

Ich habe in diesen Tabellen nur einige Beispiele angeführt. In einer weit größeren Anzahl wurden normale Kaninchensera und normale Meerschweinchensera untersucht. Zahlreichere normale Rindersera, wie Hammel- und Pferdesera wurden im Verlauf der Untersuchungen auf Agglutinationsfähigkeit geprüft; im wesentlichen wurden keine von den oben angeführten Stichproben abweichende Resultate konstatiert. Während normales Pferde- wie Rinderserum relativ hohe Werte gegenüber den einzelnen Ruhrbazillen, speziell sehr hohe Werte gegenüber dem Stamm Flexner aufwies, zeigte normales Meerschweinchen- wie Kaninchenserum keine erhebliche Agglutinationskraft gegenüber den Ruhrbakterien. Damit wurden im allgemeinen die Angaben früherer Autoren bestätigt. Von den übrigen in die Untersuchung gezogenen Bakterien erwies sich das Bact. coli und Bact. vulgare besonders agglutinationsfähig, während Bact. typhi, wie die beiden Paratyphusstämme weniger leicht agglutiniert wurden. In einigen Fällen wurden gleiche Titrewerte für den Typus Celli und Bact. coli konstatiert.

Der Wert dieser Untersuchungen normaler Tiersera liegt darin, daß zur Gewinnung hochwertiger, zur Differenzierung der einzelnen Ruhrstämme dienender Tiersera solche Tiere ausgewählt werden, deren Serum vor der Einverleibung eines Stammes gar nicht oder nur in äußerst geringen Konzentrationsgraden den zur Verwendung gekommenen wie verwandte Stämme agglutiniert. Eine störende Beeinflussung durch Mitagglutination kann bei strikter Einhaltung dieser Forderung mit Sicherheit ausgeschaltet werden.

Kraus und Dörr fanden, daß besonders normale Pferdesera Agglutinin und Präzipitin für Flexnersche Bazillen enthielt, oft in erheblichen Mengen (bis 1 : 90 wirksam); daß weiterhin diese Körper

durch die Injektion von Krusestämmen eine derartige Vermehrung erfuhren, daß der Titre der Mitagglutinine den des Hauptagglutinins bisweilen sogar übertraf. Hier bringt dann der Castellanische Absorptionsversuch Aufklärung.

Spezifischen Charakter besitzt die Agglutinationsfähigkeit normaler Tiersera nicht. Vergleichen wir die Tabellen, so finden wir, daß eine ausgesprochene Bevorzugung eines Stammes durch ein Tierserum nicht statthat, sondern eine scheinbar wahllose Einstellung für gewisse Arten existiert. Daß eine Infektion der von mir gewählten Tierspezies durch Dysenteriebazillen vorkommt, ist mir nicht bekannt. Bei den Tieren sind allerdings ruhrartige Erkrankungen seit längerem bekannt, die jedoch durch Coli-, Paracolibazillen veranlaßt werden. So konnte ich in Bazillenarten, die bei ruhrartigen Erscheinungen bei Affen gezüchtet wurden, Colistämme mit starker Giftigkeit öfter erkennen.

Wir müssen diesen Normalagglutininen eine gewisse Unabhängigkeit zusprechen, da sie, was Bordet und Eisenberg und Volk in bezug auf das Typhusagglutinin nachwiesen, durch spezifische Absorption ausgefällt werden können. Analoge Versuche von Eisenberg mit den Dysenteriestämmen Shiga und Flexner ergaben dementsprechend, daß in normalen Pferdeseris eine vollkommene Unabhängigkeit der normalen Agglutinine für beide Typen existierte, das heißt, daß jeder der Typen die ihm entsprechenden Agglutinine aus dem Serum absorbierte, ohne diejenigen für den anderen zu tangieren.

Weitere spezifische Absorptionsversuche wurden von mir bei normalen Rinder- und Pferdeseris unternommen. Wir führen einige Tabellen an.

Normales Rinderserum I

Stamm	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	333
Bact. dysent. (Shiga)	+	+	+	+	+	—
„ „ (Flexner)	+	+	+	+	+	+
„ „ (Müller)	+	+	+	+	+	—
„ „ (Kruse)	+	+	+	—	—	—
„ vulgare	+	—	—	—	—	—
„ coli	+	+	—	—	—	—
„ typhi	—	—	—	—	—	—
„ choleræ	—	—	—	—	—	—
„ Paraty A	—	—	—	—	—	—
„ Paraty B	—	—	—	—	—	—

Eine Agarplatte der Stämme Shiga, Flexner, Müller und Bact. coli wurde mit 5 ccm 0,875 % Kochsalzlösung abgeschwemmt und zu dieser in Kochsalzwasser fein suspendierten Bakterienaufschwemmung je 0,5 cm — also in Verdünnung von 1 : 10 — des Normalserums hinzugefügt. Nach 6stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde energisch zentrifugiert. Die Abgüsse nach Absorption von Stamm Shiga und Flexner waren vollständig klar; nur geringe Trübung ergaben die Abgüsse nach Absorption von Stamm Müller und Bact. coli.

a) Nach Absorption von Bact. dysent. = Shiga.

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40	1:66
Bact. dysent. (Shiga)	—	—	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	+	+	+	+
„ „ (Müller)	+	+	+	—	—
„ coli	+	+	—	—	—

b) Nach Absorption von Bact. dysent. = Flexner

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40	1:66
Bact. dysent. (Shiga)	+	+	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	—	—	—	—
„ „ (Müller)	+	+	—	—	—
Bact. coli	+	+	+	—	—

c) Nach Absorption von Bact. dysent. = Müller.

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40	1:66
Bact. dysent. (Shiga)	+	+	+	—	—
„ „ (Flexner)	+	+	+	—	—
„ „ (Müller)	+	—	—	—	—
„ coli	+	+	—	—	—

d) Nach Absorption von Bact. coli.

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40	1:66
Bact. dysent. (Shiga)	+	+	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	+	+	+	—
„ „ (Müller)	+	—	—	—	—
„ coli	+	—	—	—	—

Normales Rinderserum II.

Stamm	1:20	1:50	1:100	1:200
Bact. vulgare	+	+	+	—
„ dysent. (Flexner)	+	+	—	—
„ „ (Müller)	+	+	—	—
„ „ (Kruse)	+	+	—	—

Zur Absorption wurden die sämtlichen Stämme benutzt.

a) Nach Absorption von Bact. vulgare.

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40
Bact. vulgare	+	—	—	—
„ dysent. (Flexner)	+	+	+	+
„ „ (Müller)	+	+	—	—
„ „ (Kruse)	+	+	+	—

b) Nach Absorption von Bact. dysent. = Flexner.

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40
Bact. vulgare	+	+	+	+
„ dysent. (Flexner)	+	—	—	—
„ „ (Müller)	+	+	—	—
„ „ (Kruse)	+	—	—	—

c) Nach Absorption von Bact. dysent. = Müller.

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40	1:66
Bact. vulgare	+	+	+	+	+
„ dysent. (Flexner)	+	+	—	—	—
„ „ (Müller)	—	—	—	—	—
„ „ (Kruse)	+	—	—	—	—

d) Nach Absorption von Bact. dysent. = Kruse.

Stamm	1:1	1:10	1:20	1:40	1:66
Bact. vulgare	+	+	+	+	+
„ dysent. (Flexner)	+	+	+	—	—
„ „ (Müller)	+	—	—	—	—
„ „ (Kruse)	+	—	—	—	—

Es gelang mir nicht in jedem Falle eine vollständige Absorption der einzelnen Dysenterieagglutinine im Normalserum für den jeweils zur Fällung kommenden Stamm zu erreichen. Oft genug ergab die Beobachtung im Hängetropfen eine nur schwache Absorption des untersuchten Stammes durch sein spezifisches Agglutinin. Meine Versuche stehen damit im Einklang zu den Untersuchungen von Posselt und v. Sagasser und den von Hetsch und Lentz. Diese Autoren beobachteten ebenfalls nach Absorption einer Bakterienart eine Mitausfällung anderer Arten. Jedoch trat nach meinen Untersuchungen und denen von Hetsch und Lentz niemals ein Steigen im Agglutinationswert der nicht beeinflußten Agglutinine ein; in der weitaus größeren Zahl der Beobachtungen fand eine stärkere Abnahme des Titrewertes für die nicht zur Absorption gebrachten Stämme statt.

Agglutination durch tierisches Immunserum.

Untersuchungen über die Agglutinationskraft von Tieren, die gegen eine bestimmte Bakterienart immunisiert sind, gegenüber den differenten Ruhrstämmen wurden von Posselt und v. Sagasser Lentz, Pfuhl, Eisenberg und Lüdke angestellt. Posselt und v. Sagasser fanden bei einem mit Bact. coli immunisierten Kaninchen eine geringgradige Steigerung der vor der Injektion vorhandenen Agglutinationsfähigkeit. Während der Titrewert für Bact. coli auf das ca. 80fache gestiegen war, betrug derselbe für Bact. dysenteriae (Shiga) das 16fache des normalen Serums. Typhusbakterien, Choleravibrionen wurden ebenso wie Dysenteriebazillen nach der dritten Injektion von Bact. coli in relativ geringer Steigerung höher agglutiniert. Ein weiteres mit Bact. coli infiziertes Kaninchen wies ebenfalls eine geringfügige Steigerung seiner Agglutinationskraft für Dysenteriebazillen auf. Ein mit Bact. coli infiziertes Meerschweinchen ergab dagegen überhaupt keine Agglutinationsfähigkeit für Bact. dysenteriae. Ein mit Choleravibrionen immunisiertes Kaninchen zeigte keine Erhöhung des Wertes der Agglutinierung von Bact. dysenteriae.

Posselt und v. Sagasser fanden ferner, daß ein mit Typhusbazillen injiziertes Meerschweinchen Bact. typhi bei 1 : 12000, Bact. dysenteriae noch bei 1 : 4000 agglutinierte; aber auch Vibrio cholerae und Bact. coli wurden in diesem Fall in ähnlich hohen Verdünnungsgraden zur Häufchenbildung gebracht. Dagegen ergab eine mit Bact. typhi immunisierte Ziege eine nur unwesentliche Steigerung des Agglutinationswertes gegenüber Bact. dysenteriae, allerdings wurden auch die Typhusbazillen nur in geringerem Verdünnungsgrade des Serums agglutiniert. Ein mit Bact. typhi immunisiertes Pferd ergab im Vergleich zu einer starken Agglutinationsfähigkeit gegen Typhusbazillen nur einen minimalen Titre für den Dysenteriestamm.

Lentz untersuchte ein Cholera-Ziegenimmunserum (Titre 1 : 5000) und ein Typhus-Ziegenimmunserum (Titre 1 : 500) und fand, daß im ersten Fall Stamm Shiga-Kruse nur in der Verdünnung 1 : 10, Stamm Flexner-Manila und Flexner I bei 1 : 35, einige Pseudodysenteriestämme bei 1 : 25 mitagglutiniert wurden. Das Typhus-Ziegenimmunserum agglutinierte Shiga-Kruse ebenfalls nur bei 1 : 10, Stamm Flexner-Manila und Flexner I bei 1 : 50, die Pseudodysenterie-

stämme von 1 : 10 bis 1 : 50. Pfuhl erzielte bei einem mit Bact. coli infizierten Kaninchen keine Steigerung gegenüber Dysenteriebazillen. Eisenberg konstatierte bei mit Streptokokken und mit Typhus immunisierten Pferden gegenüber dem Shiga-Krusestamm Werte von 1 : 10 bis 1 : 20, Stamm Flexner wurde dagegen noch bei 1 : 75 bis 1 : 375 agglutiniert.

Eigene Untersuchungen erstreckten sich auf ein gegen Bact. coli immunisiertes Meerschweinchen, mehrere gegen Typhus immunisierte Kaninchen und zwei mit Coli infizierte Kaninchen. Ferner wurde das Serum eines mit Bact. vulgare injizierten Kaninchens untersucht.

Mit Bact. coli immunisiertes Meerschweinchen.

Stamm	1:10	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	1:400	1:500
Bact. coli	+	+	+	+	+	+	+	—
„ typhi	+	—	—	—	—	—	—	—
„ dys. (Shiga)	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	+	—	—	—	—	—	—
„ coli dys. (Celli)	+	+	—	—	—	—	—	—

Erstes mit Bact. typhi immunisiertes Kaninchen.

Stamm	1:10	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	1:400	1:500	1:1000
Bact. typhi	+	+	+	+	+	+	+	+	+
„ coli	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ dys. (Shiga)	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ coli dys.(Celli)	+	+	—	—	—	—	—	—	—

Zweites mit Bact. typhi immunisiertes Kaninchen.

Stamm	1:10	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	1:400	1:500	1:1000	1:2000
Bact. typhi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+(?)
„ coli	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ dys. (Shiga)	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
„ coli dys. (Celli)	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—

In einer weiteren Anzahl von mit Bact. typhi injizierten Kaninchen wurden ähnliche Befunde konstatiert, so daß wir von der Aufzeichnung dieser Tabellen Abstand nehmen können.

Erstes mit Bact. coli immunisiertes Kaninchen.

Stamm	1:10	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	1:400	1:500
Bact. coli	+	+	+	+	+	+	+	+
„ typhi	+	+	+	—	—	—	—	—
„ vulgare	+	+	+	+	—	—	—	—
„ dys. (Kruse)	+	—	—	—	—	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	+	—	—	—	—	—	—
„ coli dys. (Celli)	+	+	+(?)	—	—	—	—	—

Zweites mit Bact. coli immunisiertes Kaninchen.

Stamm	1:10	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	1:400	1:500	1:1000
Bact. coli	+	+	+	+	+	+	+	+	+(?)
„ typhi	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ vulgare	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ dys. (Kruse)	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ (Flexner)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ coli dys. (Celli)	+	+	—	—	—	—	—	—	—

Mit Bact. vulgare immunisiertes Kaninchen.

Stamm	1:10	1:20	1:40	1:66	1:100	1:200	1:400	1:500
Bact. vulgare	+	+	+	+	+	+	+	+
„ coli	+	+	—	—	—	—	—	—
„ typhi	—	—	—	—	—	—	—	—
„ dys. (Kruse)	+	—	—	—	—	—	—	—
„ „ (Flexner)	+	+	+	—	—	—	—	—
„ coli dys. (Celli)	+	+	—	—	—	—	—	—

Die Resultate dieser Untersuchungen stimmen im wesentlichen mit den Befunden der vorgenannten Autoren überein. Vielfach wurde der Stamm Flexner, manchmal der des Bact. coli dysenteriae Celli in höheren Verdünnungsgraden des fremden Immunserums agglutiniert; jedoch überstiegen diese Agglutinationswerte die Verdünnung 1 : 40 im allgemeinen nicht. Der Shiga-Krusestamm wurde meist nicht über eine Verdünnung von 1 : 10 hinaus agglutiniert. Eine intimere Verwandtschaft der einzelnen Ruhrstämme zu einer der zur Agglutination verwandten Bakterienart konnte nach diesen Untersuchungen nicht festgestellt werden.

Untersuchungen über die Agglutination des Bact. dysenteriae durch spezifische Immunsera sind bisher in relativ beschränktem Umfang angestellt worden, da sich theoretische Spekulation wie experimentelle Forschung der sich mit dem Agglutinationsphänomen beschäftigten Kreise, der Kliniker und

Fachbakteriologen, mehr dem praktisch-wichtigeren Studium der Typhusagglutination zuwandte.

Meine Untersuchungen über die Agglutination von Dysenteriebazillen durch spezifisches Serum erstreckten sich vornehmlich auf die Spezifität der Reaktion, ferner auf den Gang der Agglutininproduktion im tierischen Organismus, das heißt die einzelnen Phasen, die Höhe, die Dauer der Reaktion.

Endlich war zu entscheiden, ob einzelne Stämme durch die Agglutinationsreaktion differenziert werden konnten, ob also in dieser Hinsicht eine Berechtigung zur Annahme verschiedener Ruhrformen vorlag.

Um hohe Titrewerte bei den zur Verwendung kommenden Tieren, speziell Kaninchen, zu erhalten, bediente ich mich der intravenösen Injektion kleiner Dosen lebender wie abgetöteter Dysenteriebazillen. Durch subkutane Injektion erreichte ich Agglutinationswerte von durchschnittlich 1 : 300 bis höchstens 1 : 600, wobei wiederholt mehrfache subkutane Injektionen erfolgen mußten. Dagegen gelang es meistens bei einmaliger intravenöser Injektion kleinerer Dosen Titrewerte von 1 : 1000 bis 1 : 2000 zu erzielen. Nach meinen Beobachtungen genügte die intraperitoneale oder intravenöse Einspritzung von $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ Öse lebender Dysenteriekultur, (Stamm Kruse) um mittelschwere Kaninchen innerhalb von 2—3 Tagen zu töten; Meerschweinchen starben meist in etwa 24—48 Stunden bei intraperitonealer Einführung von $^1/_5$—$^1/_{10}$ Öse.

In fast allen Fällen benutzte ich daher abgetötete Kulturen; Kaninchen vertrugen Injektionen von $^1/_5$—$^1/_{10}$ Öse ziemlich gut; Meerschweinchen reagierten in gleicher Weise erst bei etwas höheren Dosen von $^1/_2$—$^1/_5$ Öse.

In einem Fall gelang es mittels einer sehr geringen Bakterienmenge, $^1/_{50}$ Agarkultur, noch einen Agglutinationswert von 1 : 500 bei einer einmaligen intravenösen Injektion eines Kaninchens zu erzeugen. Von anderer Seite wurden weit größere Dosen von Injektionsmaterial eingeführt. So berichtete Lentz von einer Ziege, der er zunächst zwölf abgetötete Agarkulturen injizierte, danach erfolgten sowohl subkutane wie intravenöse Injektionen größerer Quantitäten lebender Kultur. Bei der letzten Injektion erhielt das Tier das ansehn-

liche Quantum von 48 lebenden Agarkulturen. Die Einspritzungen abgetöteter Bakterien riefen stets nach Martini und Lentz anfängliche Temperaturverminderung um 1°—2° C hervor, der ein 2—3tägiges fieberhaftes Stadium folgte. Bis zum 4. oder 5. Tag war die Temperatur meist lytisch bis zur Norm zurückgekehrt. Auch nach den Injektionen lebender Kulturen, nachdem eine größere Anzahl abgetöteter injiziert waren, reagierte die Ziege mit Temperatursteigerung, der nach 3—4 Tagen ein lytischer Abfall zur Norm folgte. Intravenöse Injektionen verursachten nach den genannten Autoren schwere Chocerscheinungen, von denen sich das Tier aber in etwa 5 Minuten erholte.

Nach meinen Erfahrungen, die sich auf die Injektion bei zwei Ziegen beschränkten, konstatierte ich ähnliche Vorgänge: Auf die Injektion einer halben Agarkultur in dem einen Fall, auf 1 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur in dem andern erhielt ich zunächst eine Temperaturherabsetzung um 1—1½° C in beiden Fällen, nach 16 Stunden war jedoch die Temperatur bereits um 2° C über die Norm gestiegen. Am dritten Tag nach der Injektion trat dauernd wieder normale Temperatur ein. Ebenso wie Martini und Lentz beobachtete ich bei Kaninchen häufiger Abszesse nach subkutanen Einspritzungen, weswegen ich zu den intravenösen Injektionen überging. Martini und Lentz sahen bei ihrer Ziege im Gegensatz zu subkutan gespritzten Meerschweinchen und Kaninchen keine Abszesse auftreten, nur mäßige Infiltrationen blieben an der Stichstelle einige Tage lang sichtbar. Gewichtsmessungen wurden bei meinen Ziegen unterlassen, nach Martini und Lentz sank das Gewicht der Ziege um 1—2 Pfund nach jeder einzelnen Einspritzung, hob sich aber dann langsam wieder.

Während nach Injektionen lebender wie abgetöteter Ruhrbazillen relativ hohe Titrewerte erreicht wurden, gelang es bei Einführung lebender Kulturen per os nicht, einen höheren Agglutinationswert des Blutes der behandelten Tiere zu erzielen.

Ich habe zwei Versuche an Kaninchen mit Verfütterung der Bazillen angestellt. In beiden Fällen wurden mit lebenden Bouillonkulturen des Stammes Shiga getränkte Salatblätter fünf Tage lang den Tieren gereicht, deren Agglutinationsvermögen vor dieser Fütterung 1 : 10 resp. 1 : 30(!) betrug. 14 Tage und 5 Wochen nach der Fütterung geprüft, ergab das Blutserum Werte von 1 : 20 resp. 1 : 30 nach dem ersten Termin; nach 5 Wochen erreichte der Agglutinations-

wert die Höhe von 1 : 40 in beiden Fällen. Demnach war also bei stomachaler Einverleibung lebender Ruhrbazillen eine nur sehr unbedeutende Steigerung des Agglutinationsvermögens bei Kaninchen aufgetreten. In Parallele zu diesen Versuchen würde die Beobachtung Zeitlins zu setzen sein, der in einem Selbstversuch bei stomachaler Einverleibung von abgetöteten Ruhrbakterien ebenfalls eine nur sehr geringfügige Steigerung der Agglutinationskraft des Serums eintreten sah.

Die Untersuchungen über die Agglutination der Ruhrbazillen durch hochwertige Immunsera dienten mir vornehmlich zur Differenzierung der verschiedenen Spielarten des Bact. dysenteriae. Wie bei der Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen bedeutet auch bei der bazillären Dysenterie die Agglutinationsmethode durch hochwertiges Immunserum die wertvollste Ergänzung des Züchtungsversuchs.

Ich habe bei den morphologischen und kulturellen Studien über den Ruhrbazillus hervorgehoben, daß nach dem Resultat dieser Untersuchungen zwei Spielarten zu differenzieren sind: Der Typus Shiga-Kruse und der Stamm Flexner.

Das Phänomen der Spezifität der Agglutinationsreaktion, durch die sich mittels eines hochwertigen Immunserums differente, nahestehende Stämme voneinander unterscheiden lassen, läßt sich in folgenden, bereits an anderer Stelle der Hauptsache nach publizierten Tabellen vorführen. Die Immunsera wurden von Kaninchen, die intravenös eine minimale Dosis abgetöteter Kulturen vom Stamm Shiga und Stamm Flexner erhalten hatten, gewonnen.

I. Agglutination durch „Shiga-Immunserum".

Serumverdünnung 1 : 50		Serumverdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga (Japan)	vollständig	Shiga	vollständig
Kruse (Westfalen)	„	Kruse	„
Frankfurt (Instit. exper. Therapie)	„	Frankfurt . . .	„
Döberitz	„	Döberitz . . .	„
Morgenroth (China)	„	Morgenroth . .	o
Flexner	o	Flexner	o
Barmen I (1904)	vollständig	Barmen I . . .	vollständig
Barmen II (1904)	o	Barmen II . . .	o
Celli	Spur	Celli	o

Serumverdünnung 1 : 200		Serumverdünnung 1 : 400	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	vollständig	Shiga	vollständig
Kruse	„	Kruse	„
Frankfurt . . .	„	Frankfurt . . .	„
Döberitz	„	Döberitz	„
Morgenroth . .	o	Morgenroth . .	o
Flexner	o	Flexner	o
Barmen I . . .	vollständig	Barmen I . . .	o
Barmen II . . .	o	Barmen II . . .	o
Celli	o	Celli	o

Serumverdünnung 1 : 660		Serumverdünnung 1 : 1000	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	vollständig	Shiga	vollständig
Kruse	„	Kruse	„
Frankfurt . . .	„	Frankfurt . . .	„
Döberitz	„	Döberitz	„
Morgenroth . .	o	Morgenroth . .	o
Flexner	o	Flexner	o
Barmen I . . .	o	Barmen I . . .	o
Barmen II . . .	o	Barmen II . . .	o
Celli	o	Celli	o

Serumverdünnung 1 : 2000		Serumverdünnung 1 : 3000	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	fast vollst.	Shiga	o
Kruse	Spur	Kruse	o
Frankfurt . . .	fast vollstg.	Frankfurt . . .	o
Döberitz	o	Döberitz	o
Morgenroth . .	o	Morgenroth . .	o
Flexner	o	Flexner	o
Barmsn I . . .	o	Barmen I . . .	o
Barmen II . .	o	Barmen II . .	o
Celli	o	Celli	o

II. Agglutination durch „Flexner-Immunserum".

Serumverdünnung 1 : 50		Serumverdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	stärker	Shiga	stärker
Kruse	„	Kruse	Spur
Frankfurt . . .	vollständig	Frankfurt . . .	stärker
Döberitz	„	Döberitz	„

Serumverdünnung 1 : 50		Serumverdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Morgenroth . .	vollständig	Morgenroth . .	vollständig
Flexner	„	Flexner	„
Barmen I . . .	„	Barmen I . . .	stärker
Barmen II . .	„	Barmen II . .	vollständig
Celli	„	Celli	o

Serumverdünnung 1 : 200		Serumverdünnung 1 : 400	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	o	Shiga	o
Kruse	o	Kruse	o
Frankfurt . . .	o	Frankfurt . . .	o
Döberitz	o	Döberitz	o
Morgenroth . .	stärker	Morgenroth . .	o
Flexner	vollständig	Flexner	o
Barmen I . . .	o	Barmen I . . .	o
Barmen II . .	vollständig	Barmen II . .	vollständig
Celli	o	Celli	o

Serumverdünnung 1 : 660		Serumverdünnung 1 : 1000	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	o	Shiga	o
Kruse	o	Kruse	o
Frankfurt . . .	o	Frankfurt . . .	o
Döberitz	o	Döberitz	o
Morgenroth . .	o	Morgenroth . .	o
Flexner	vollständig	Flexner	Spur
Barmen I . . .	o	Barmen I . . .	o
Barmen II . .	Spur	Barmen II . .	o
Celli	o	Celli	o

III. Agglutination durch „Celli-Immunserum".

Serumverdünnung 1 : 50		Serumverdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	vollständig	Shiga	Spur
Kruse	„	Kruse	„
Frankfurt . . .	„	Frankfurt . . .	o
Döberitz	„	Döberitz	o
Morgenroth . .	„	Morgenroth . .	Spur
Flexner	„	Flexner	o
Barmen I . . .	„	Barmen I . . .	stärker
Barmen II . .	„	Barmen II . .	Spur
Celli	„	Celli	vollständig

Serumverdünnung 1 : 200		Serumverdünnung 1 : 500	
Stamm	Agglutination in 2 Stunden	Stamm	Agglutination in 2 Stunden
Shiga	o	Shiga	o
Kruse	o	Kruse	o
Frankfurt . . .	o	Frankfurt . . .	o
Döberitz	o	Döberitz	o
Morgenroth . .	o	Morgenroth . .	o
Flexner	o	Flexner	o
Barmen	o	Barmen I . . .	o
Barmen II . .	o	Barmen II . .	o
Celli	vollständig	Celli	stärker

Ebenso wie andere Autoren konstatierten auch wir, daß die Agglutination der Ruhrbazillen im allgemeinen etwas langsamer eintrat wie die von Cholera- oder Typhusbazillen durch ihre entsprechende Immunsera; es ist anzunehmen, daß diese trägere Agglutinationsreaktion auf den Mangel der Beweglichkeit der Ruhrbakterien zurückzuführen ist.

In Übereinstimmung mit Befunden von Kraus und Dörr konnte ich konstatieren, daß die Agglutinationswerte für Kruse-Shiga langsamer wuchsen im Verhältnis zum raschen Zunehmen der Flexneragglutination.

Zu den Titrierversuchen standen mir die Stämme Shiga und Kruse, die ich Prof. Kruse verdankte, zur Verfügung, ferner die mir von Prof. Kolle vom kgl. preußischen Institut für Infektionskrankheiten überlassenen Stämme Döberitz, Morgenroth, Flexner und ein Stamm vom Frankfurter Institut für experimentelle Therapie (vermutlich ein Shigascher Stamm), dazu kommen noch zwei von mir aus den Entleerungen Ruhrkranker in Barmen gezüchtete Stämme.

Endlich wurde ein mir von Celli überlassener Ruhrstamm untersucht. Durch das Serum des mit Stamm Shiga immunisierten Kaninchens wurden die Stämme Shiga, Kruse, Frankfurt, Döberitz noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 vollständig agglutiniert, während der Stamm Flexner bei einer Verdünnung von 1 : 50 unbeeinflußt blieb und der Cellische Stamm bei 1 : 50 nur undeutlich, bei 1 : 100 nicht agglutiniert wurde.

Der Stamm Morgenroth, der nach den Prüfungen mit größter Wahrscheinlichkeit als ein zum Typ Flexner gehöriger Stamm anzusehen war, wurde ebenfalls bei 1 : 100 nicht mehr zur Agglutination gebracht.

Durch das Serum des mit Stamm Flexner injizierten Kaninchens erfolgte eine prompte Agglutination der Stämme Flexner und Morgenroth noch in einer Verdünnung von 1 : 200, bei 1 : 660 wurde der Originalstamm Flexner noch vollständig agglutiniert, bei 1 : 1000 trat die Häufchenbildung noch in Spuren ein. Selbst noch in der Verdünnung 1 : 100 wurden die Stämme Shiga, Kruse, Frankfurt, Döberitz durch dies Immunserum zur Häufchenbildung gebracht, bei 1 : 200 fiel die Reaktion jedoch negativ aus.

Cellis Bact. coli dysentericum wurde bei 1 : 100 nicht mehr agglutiniert.

Durch das mit dem Bact. coli dysentericum (Celli) gewonnene Immunserum wurden bei 1 : 100 die Stämme Shiga, Kruse, Flexner, Frankfurt, Morgenroth, Döberitz gar nicht oder nur in Spuren agglutiniert, während der Stamm Celli selbst noch bei 1 : 500 stark beeinflußt wurde.

Es blieben noch die Stämme Barmen I und Barmen II zu differenzieren. Bezüglich seiner Agglutinationsfähigkeit gehörte der Stamm Barmen I, der noch bei 1 : 200 durch das Shiga-Immunserum agglutiniert wurde, der Gruppe Shiga-Kruse an, während der Stamm Barmen II, der durch das Flexner-Immunserum noch bei 1 : 400 vollständig agglutiniert wurde, danach vielleicht eher der Gruppe Flexner zuzurechnen wäre.

Leider war es mir aus äußeren Umständen nicht möglich, weiter die genannten analogen Stämme in Barmen zu isolieren; immerhin weist doch die Agglutinationsreaktion in diesem Falle darauf hin, daß Schwankungen in der Agglutinierbarkeit einzelner isolierter Stämme vorkommen. In ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten unterschieden sich beide Stämme jedoch nicht im mindesten von Kruseschen Kulturen, so daß ein Grund zur Annahme zweier differenzierter Typen nicht vorlag. Andere in Barmen gezüchtete Stämme gehörten dagegen bezüglich ihrer Agglutinationsverhältnisse stets der Kruse-Shigaschen Gruppe zu.

Mitagglutination besonders für Flexnerbazillen bei Immunisierung mit Kruse-Shiga, weniger für letztere bei Vorbehandlung mit Flexner-Reinkulturen ist auch von anderen Seiten, von Kraus und Dörr, Eisenberg beobachtet worden. Durch den Castellanischen Absorptionsversuch kann gezeigt werden, daß tatsächlich nur Mitagglutinine vorliegen.

Nach diesen Agglutinationsbefunden müssen wir also zwei Typen voneinander differenzieren, den Typus Shiga-Kruse vom Typus Flexner. Das Bact. coli dysentericum (Celli) gehört, wie in einem früheren Abschnitt ausgeführt wurde, nicht zu den echten Dysenterieerregern.

Meinen Untersuchungen über die Differenzierung der einzelnen Ruhrstämme durch die Agglutination schließen sich eine Reihe ähnlicher Prüfungen anderer Autoren an. So fanden Matini und Lentz, daß ein mit dem Stamm Shiga gewonnenes Immunserum die Stämme Shiga, Kruse, Döberitz, Müller (Steiermark) und Flexner (New Haven) bis zur Verdünnung 1 : 400 agglutinierte, während die Stämme Flexner-Strong (Philippinen), Pseudodysenteriestämme, Stamm Deycke (Konstantinopel) höchstens bis zur Verdünnung 1 : 25 durch das Shiga-Immunserum zur Agglutination gebracht wurden.

Dörr zeigte, daß ein von Kaninchen mit Flexnerschen Stämmen erhaltenes Immunserum in den höchsten Verdünnungen nur auf Flexnersche Stämme wirkte, zu denen auch einige Typen, die Dörr aus einer Wiener Ruhrepidemie züchtete, gehörten. Dagegen erwies sich das Flexner-Immunserum für Krusesche Stämme wirkungslos, ebenso wie Kruse-Immunserum sämtliche Flexnersche Bazillen nicht agglutinierte. So ergaben Dörrs Beobachtungen stets eine Identität der von ihm gefundenen Wiener Stämme wie der von Jürgens (in Gruppe) gezüchteten Stämme mit dem Originalstamm Flexner-Strong.

Leiner fand, daß hochwertige Immunsera, erzeugt durch den Flexnerschen Bazillus und einen der isolierten Stämme, sämtliche isolierte Stämme und den Flexnerschen Bazillus auch wechselseitig in Verdünnungen von 1 : 1000 zur Agglutination brachten, nicht aber den Shiga-Kruseschen Stamm. Shigas hochwertiges Serum wiederum agglutinierte den Shiga-Kruseschen Bazillus bis zur Verdünnung 1 : 1000, die hier isolierten Stämme aber und den Flexnerschen Stamm nur bis 1 : 80. Somit erwiesen sich hiernach und auf Grund der kulturellen Untersuchung die Leinerschen Stämme als gleichartig mit dem Flexnerschen Bazillus von den Philippinen. Durch den Agglutinationsversuch konnte Jehle ferner bei der Kinderruhr Shigasche Stämme von solchen die als Flexnersche Typen bezeichnet werden mußten, trennen.

Demgegenüber stehen Befunde von Gay wie von Gay und Duval. Nach diesen Autoren agglutinierte ein mit Shiga-Kruseschen Bazillen er-

zieltes Immunserum diverse Stämme dieses Typus in Verdünnungen 1 : 200 bis 1 : 9000 und Stämme des Flexnerschen Typus wurden in Verdünnungen von $^1/_{200}$ bis $^1/_{1000}$ mitagglutiniert. In analoger Weise agglutinierte ein Flexner-Immunserum die homologen Stämme bei 1 : 800 bis 1 : 1000, Kruse-Shigasche Bazillen noch in Verdünnung 1 : 100 bis 1 : 200. Gay erklärt diese abweichenden Befunde mit einer geringen Agglutinationskraft seines Serums.

Eisenberg fand, daß ein durch Injektion von Stamm Shiga erhaltenes Immunserum vom Pferd Shiga-Krusestämme noch bei 1 : 1200, Stamm Flexner noch bei 1 : 600 agglutinierte. Eisenberg teilt in derselben Publikation ferner Fälle mit, in denen (Park, Collins und Goodwin a) ein Shiga-Immunserum vom Pferd diesen Bazillus bei 1 : 500, den Stamm Flexner bei 1 : 1000 agglutinierte. Ebenso soll nach Eisenberg Shiga selbst mittels eines Shiga-Serums vom Pferd die gleichen Agglutinationswerte für die Stämme Flexner und Shiga erzielt haben. Diesen Befunden analog berichtete Gay von einem Kruse-Immunserum, das den Stamm Kruse nur bei 1 : 200, dagegen den Stamm Flexner bei 1 : 1000 noch agglutinierte.

Diese von der Regel abweichenden Resultate führte Eisenberg wohl mit Recht darauf zurück, daß die Gattung des Serum spenders für den Wirkungsbereich des Serums in Betracht zu ziehen sei. (Martini und Lentz, Lüdke benutzten Ziegen- und Kaninchensera für ihre vergleichenden Agglutinationsproben, Gay und Eisenberg verwandten Pferdesera). Die spezifischen Absorptionsverhältnisse führten jedoch Eisenberg zu dem Schluß, daß der Stamm Flexner von dem Typus Shiga-Kruse zu differenzieren sei.

Ähnliche Resultate erzielte de Blasi mit dem Serum eines mit dem Bact. coli dysentericum (Celli) immunisierten Pferdes. Das Serum agglutinierte nach 6 Stunden (!) Stamm Celli bei 1 : 1000, Stamm Shiga noch bei 1 : 500, Typus Flexner (New Haven) ebenfalls bei 1 : 500, Typus Flexner (Manila) bei 1 : 100.

Die weiteren Untersuchungen de Blasis über die Agglutination der Stämme Shiga, Flexner und Celli sind für die Differenzierung dieser einzelnen Typen belanglos, da dieser Autor mit zu schwach wirksamen Immunseris operierte.

Vaillard und Dopter nehmen einen ähnlichen Standpunkt wie de Blasi ein. Diese Autoren betonen in ihren wertvollen Untersuchungen über die Ruhr die Einheit der bazillären Dysen-

terie, doch lassen sie schließlich die Differenzierung in einigen Typen desselben Stammes zu.

Kraus und Dörr konnten die von Eisenberg bereits festgestellten Tatsachen bestätigen, daß normale Sera, insbesondere von Pferden, weniger von Ziegen, Agglutinine (und Präzipitine) für Flexnersche Bazillen enthielten und daß diese Reaktionskörper durch die Injektion von Krusestämmen eine solche Vermehrung erfuhren, daß der Titre der Mitagglutinine den des Hauptagglutinins bisweilen gar übertraf.

Allen bisher angestellten Untersuchungen widersprechend war eine Arbeit von Neporoshny. Nach diesem Autor sollen neben — recht geringfügigen — biochemischen Differenzen zwischen den Stämmen Shiga und Kruse auch die Agglutinations- und Schutzeigenschaften der betreffenden Immunsera die Verschiedenheit der Stämme dartun.

Übereinstimmend mit der überwiegenden Mehrzahl der Arbeiten über die Agglutination der Dysenteriebazillen konnten wir in unseren Untersuchungen konstatieren, daß im wesentlichen die Gruppe Shiga-Kruse von der Gruppe Flexner (Manila) zu differenzieren ist. Ich betone, daß uns die Differenzierungsmerkmale durch die Agglutinationsprobe nicht zur Aufstellung zweier gänzlich differenter Bakterienstämme berechtigen, sondern daß diese beiden Stämme, die das Bild einzelner Epidemien beherrschen können, etwa als Spielarten einer Einheit des Bact. dysenteriae, anerkannt werden müssen.

Man wird Kruse dahin beistimmen müssen, daß die einzelnen Rassen des Dysenterieerregers als wesentlich beständig aufzufassen sind. Ein Beispiel einer sprungweisen Abänderung (Mutation) führte Kruse selbst an. Der Stamm Strong, der zuvor die Disaccharide nicht veränderte, griff nach etwa 2 Jahren sämtliche Disaccharide kräftig an.

Kruse gelang es auch, durch die Agglutinationsmethode und mit Unterstützung des Castellanischen Absättigungsversuchs 6 Rassen der „Pseudodysenteriekeime" zu differenzieren. Mit Hilfe der Agglutinationprobe und der Absorption, aber auch bei Berücksichtigung der Zuckernährböden unterschied Hiß neben der echten, durch Shiga-Krusesche Bazillen hervorgerufene Ruhr drei Pseudodysenterieformen: 1. den Y-Typus (Hiß und Russell)

mit 4 Stämmen; 2. den Strong-Typus mit einem Stamm; 3. den Harris-Typus mit 4 Stämmen.

Nach meinen Beobachtungen, wie den Angaben von Lösener und Lentz ist der Castellanische Versuch jedoch kein sicheres Kriterium für die Ruhrdiagnostik. Genügt im Einzelfall die Agglutinationsreaktion nicht, um den Flexner- und den Y-Stamm etwa mit Exaktheit zu differenzieren, so müssen die einwandfreien kulturellen Methoden zur Differentialdiagnose herangezogen werden.

Der Wert der Agglutinationsmethode für die Diagnosenstellung bei der Ruhr ist der Bewertung der kulturellen Verfahren fast gleichzustellen. Die biologische Untersuchung mittels eines hochwertigen Immunserums bildet oft den Schlußstein der exakten bakteriologischen Diagnostik bei der Bazillendysenterie. In den früheren Arbeiten über die Ruhrgenese finden wir meist nur die Agglutination durch das Patientenserum als beweisend für die Art des Erregers angeführt; erst in der späteren Zeit kam man in Übereinstimmung mit den Befunden bei typhösen und anderen Infektionskrankheiten zu der wichtigen Erkenntnis, daß nur die Agglutination durch hochwertiges, tierisches Immunserum allein zur exakten Diagnosenstellung eines im suspekten Stuhl gefunden dysenterieähnlichen Keims führen kann. Zur Gewinnung eines solchen hochwertigen Immunserums dürften nur Tierarten gewählt werden, die, wie zuvor ausgeführt, nicht schon in schwachen Verdünnungsgraden wirken.

Eine weitere Aufgabe meiner Agglutinationsuntersuchungen bei der Bazillenruhr war, den Verlauf der Agglutininproduktion nach der Injektion von Kaninchen mit Ruhrbazillen genauer zu verfolgen.

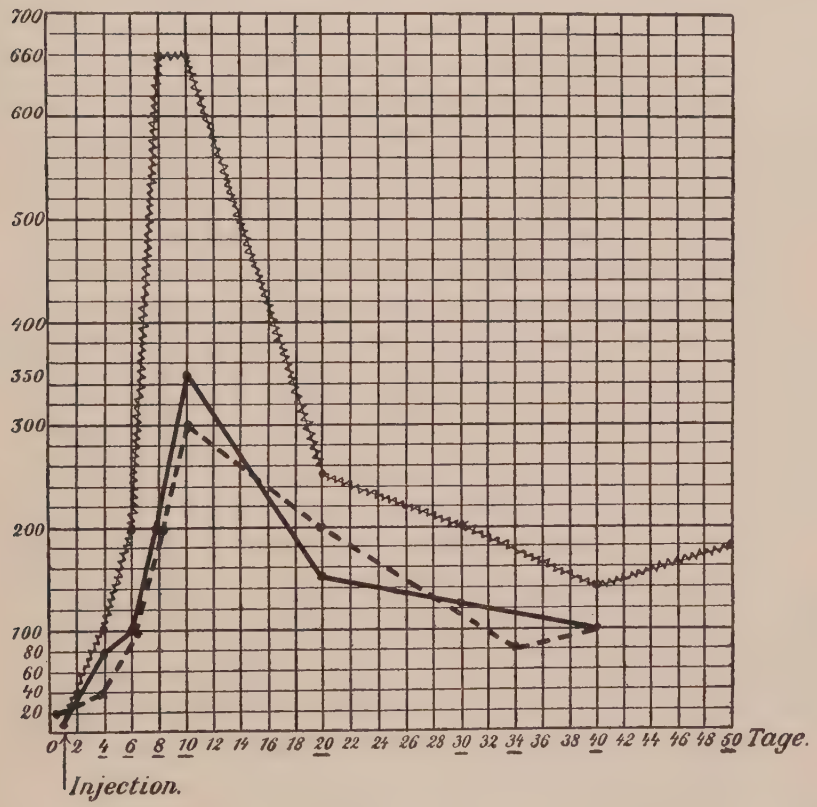
Die Studien über den Verlauf der Antikörperproduktion nach Einführung des bakterienhaltigen Substrates lehrten, daß drei Phasen hierbei zu differenzieren sind, die, abgesehen; von geringfügigen, der Eigenart des eingeführten Materials und individuellen Verhältnissen auf Rechnung zu setzenden Abweichungen, der Entwicklung aller Antistoffe im Organismus gemeinsam sind: Eine Latenzzeit, Steigerung und eine Abnahme der im Serum kreisenden Reaktionsstoffe.

Bei drei kräftigen, gesunden Kaninchen von fast gleichen Gewichtsverhältnissen, gleichem Alter und Geschlecht habe ich den Ver-

lauf der Agglutinationsproduktion gegenüber dem Bac. Dysenteriae-Kruse näher verfolgt und erhielt die folgenden Resultate.

Zunächst wäre zu bemerken, daß übereinstimmende Resultate nur bei Verwendung derselben Kultur zu erzielen sind, die die Bazillen in dem gleichen Kulturmedium und in gleichen Altersverhältnissen der Züchtung enthält und daß auf demselben Infektionsweg stets die gleiche Kulturmenge dem tierischen Organismus einverleibt wird.

Verwandt wurde ein auf Agar bei 37° C. gezüchteter Stamm Kruse, von dem $^1/_5$ Öse ein Kaninchen von 2500—3000 g Gewicht innerhalb 48 Stunden bis 3 Tagen unter den typischen Erscheinungen



einer Dysenterievergiftung tötete. Alle 3 Kaninchen erhielten an demselben Tage $^1/_{20}$ Öse intravenös in einer Aufschwemmung von physologischer Kochsalzlösung zu je 1 ccm. Die Agglutination wurde im hängenden Tropfen beobachtet; als Zeitgrenze wurde die Beobachtungsdauer von 2 Stunden gewählt. In regelmäßigen Intervallen wurde den Tieren Blut entnommen und bis zum 40. resp. 50. Tage nach der In-

jektion auf seine Agglutinationsfähigkeit untersucht. Die umstehende, von mir im Centralblatt für Bakteriologie schon reproduzierte Kurve veranschaulicht die Agglutininproduktion. (Die Kurve von Kaninchen 1 ist durch eine gerade, von Kaninchen 3 durch eine gezackte, von Kaninchen 2 durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet.

Vor der Injektion wiesen Tier 1 und 3 bei einer Verdünnung ihres Serums von 1 : 10 noch schwache Agglutinationsfähigkeit auf, Kaninchen 2 agglutinierte noch in einer Verdünnung von 1 : 20 die Bazillen stärker, bei 1 : 40 noch andeutungsweise.

Die Latenzzeit bei der intravenösen Injektion der gleichen Dosis von Bazillen erstreckte sich in allen drei Fällen über einen Zeitraum von 2—3 Tagen; auch in weiteren, einschlägigen Versuchen pflegte am 2., höchstens am 5. Tage der Beginn der Steigerung des Agglutinationsgehaltes einzutreten. Ähnliche Versuche, welche die Dauer der Latenzzeit, resp. den frühesten Anstieg der Antikörperproduktion fixieren sollten, wurden beim Studium des Entstehungsprozesses der übrigen Antikörper konstatiert.

Auf die Latenzzeit folgt der kritische Anstieg der Agglutinationskurven. Innerhalb von 8 bis spätestens 12 Tagen pflegte im allgemeinen nach meinen Untersuchungen das Maximum der Produktion von Agglutininen erreicht zu sein. Meist erfolgt der Aufstieg in einer steil aufwärts strebenden, nur wenig geschwungenen Kurve, von Tag zu Tag kann eine Steigerung des Agglutinationstitrewertes deutlich konstatiert werden. Der Verlauf der Agglutinationsproduktion ist nach den gezeichneten Kurven absolut nicht identisch. Besonders Kaninchen 3 bietet die Eigentümlichkeit, daß der aufsteigende Schenkel bei einem Höchsttitrewert von 1 : 660 endete, während Kaninchen 2 denselben nur bei 1 : 300 erreicht. Gröbere Differenzen sind im aufsteigenden Schenkel der drei Kurven sonst nicht zu verzeichnen.

In anderen, hier nicht verzeichneten Kurven begegnete ich, allerdings seltener, einigen Verlaufseigentümlichkeiten; zuweilen war der Anstieg weniger rapid, der ansteigende Schenkel weniger steil, bisweilen blieb auch der Titrewert 2—3 Tage lang auf einer gewissen Höhe stehn, um danach weiter zu steigen. Wir müssen solche Verlaufseigentümlichkeiten vor der Hand noch individuellen Verhältnissen zuschreiben, deren Wesen wir zunächst nicht zu erkennen vermögen.

Während bei typhus- wie coliimmunen Tieren eine Agglutinations-

fähigkeit in sehr hohen Verdünnungen beobachtet wurde, sind die Titrewerte bei ruhrimmunen Tieren nur sehr niedrig.

P. Th. Müller und Dombrowski fanden nach subkutanen Injektionen abgetöteter Ruhrbazillen bei Kaninchen das Serum in einer Höchstverdünnung von 1 : 250 wirksam, Dörr bei 1 : 400. Martini und Lentz injizierten eine Ziege mit größeren Dosen erst abgetöteter, dann lebender Ruhrbazillen und erhielten einen Maximalwert des Ziegenserums in einer Verdünnung von 1 : 2000; Shigas Pferde-Immunserum agglutinierte Dysenteriebazillen in einer Verdünnung von 1 : 1600; Gay erzielte Agglutinine mit Pferde-Immunserum noch bei 1 : 5000. Nicolle und Cathoire fanden, daß man bei kleinen Versuchstieren nur sehr schwer agglutinierende Sera gegenüber Dysenteriebazillen erzeugen kann. Kruse endlich erhielt von Hammel-Immunserum einen Titrewert von 1 : 1000. Ich erhielt bei 6 Kaninchen, die mittels subkutanen, wiederholt ausgeführten Injektionen teils abgetöteter, teils lebender Ruhrkulturen (sowohl Bouillonkulturen wie Agaraufschwemmungen) behandelt waren, zweimal agglutinierende Sera bei 1 : 300, einmal ein Serum, das nur bei 1 : 100 agglutinierte und dreimal in einer Verdünnung von 1 : 500 agglutinierende Sera.

Auf die einmalige intravenöse Injektion einer sehr geringen Dosis einer Agaraufschwemmung ($^1/_{20}$—$^1/_{40}$ Agarkultur) erzielte ich von 4 Tieren bei zweien Werte bis 1 : 400, bei weiteren 2 Tieren war das Serum am 10. resp. 12. Tage nach der Einspritzung noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 wirksam.

Bei Meerschweinchen wurden bei einmaliger subkutaner Injektion von $^1/_{20}$—$^1/_{10}$ Öse Titrewerte zwischen 1 : 60 bis 1 : 200 erhalten. Zwei Hunde ergaben auf intravenöse Einführung abgetöteter Agarkulturen Agglutinationsfähigkeit in einer Verdünnung von 1 : 330 resp. 1 : 500. Bei einer Ziege gelang es, nach zweimaliger Injektion den Titrewert auf 1 : 1000 zu bringen.

Wir sehen, daß auch in diesen Versuchen keine erheblichen Titrewerte resultierten. Die enorme Toxizität der Kulturen, der die kleineren Versuchstiere bei mittelgroßen Dosen innerhalb weniger Tage erliegen, führt, wie es scheint, zu einer stärkeren Affizierung der agglutininbildenden Zellkomplexe, so daß nur eine relativ beschränkte Agglutininproduktion in Wirksamkeit zu treten vermag.

Auf die Phase des langsamen, allmählich fortschreitenden Ab-

sinkens des Agglutiningehaltes folgt innerhalb längerer oder kürzerer Zeitdauer das gänzliche Verschwinden des Agglutinationsvermögens aus dem Serum. Eine absolute Zeitgrenze läßt sich hier nicht konstatieren, der Agglutiningehalt kann in der Phase des gleichmäßigen Abfalls durch variable Ernährungsprozesse, durch mehr indifferente Erkrankungen in Schwankungen versetzt werden, die sich in geringfügigen Steigerungen wie Absinken geltend machen.

Trächtig gewordene Tiere, deren Agglutiningehalt in dieser Phase untersucht wurde, wiesen geringgradige Steigerungen (von 1 : 10 auf 1 : 66) ihres Agglutinationsvermögens auf.

Untersuchungen bei einer Reihe von dysenterieimmunen Kaninchen, die ½ Jahr nach der erstmaligen Infektion angestellt wurden, ergaben fast stets einen Rückgang der Agglutininmengen auf die Agglutinationsfähigkeit, die das Serum vor der Injektion besaß; in keinem Fall war das Serum noch in Verdünnungen von über 1 : 80 nach 6 Monaten wirksam.

War der Anstieg der Agglutinationsproduktion ein schneller, die Kurven steiler als in der Regel, so pflegte nach meinen Beobachtungen auch ein rasches Absinken des Agglutiningehalts und rasches, gänzliches Verschwinden der agglutinierenden Fähigkeit einzutreten, eine Erscheinung, die theoretisch vielleicht auf eine Erschöpfung der Zellrezeptoren zurückzuführen wäre.

Eine neuerliche Injektion regte bei verschiedenen Tieren die Agglutininproduktion nach dem Verschwinden der Agglutinine oder in der Phase des gleichmäßigen Abfalls in differenter Weise an: Bei einem Kaninchen, dessen Maximaltitrewert 1 : 400 betrug, stieg nach einer zweiten intravenösen Injektion der gleichen Dosis von Ruhrbazillen der Titrewert am 7. Tage nach dieser Einspritzung auf 1 : 1000, bei einem weiteren Kaninchen mit einer ehemaligen Titrehöhe von 1 : 330 war nach der zweiten Injektion 8 Wochen nach der ersten eine Erhöhung der Agglutinationskraft in einer Wirkung von 1 : 200 zu konstatieren.

Zwei Versuche wurden weiter an Kaninchen angestellt, denen im Zeitraum von je 8 Tagen 2½ Monate hindurch fast stets die gleiche Kulturmenge (ca. $^1/_{20}$ Öse intravenös) injiziert wurde. Nach der ersten Injektion, die einen Titrewert von 1 : 400 hervorbrachte, erfolgte ein schnelles Absinken des Agglutinationsgehaltes trotz der wiederholten Injektionen, das durch einzelne Schwankungen, entsprechend den längeren injektionsfreien Intervallen, variiert wurde.

Proagglutinoide bei der Bazillenruhr wies Shiga nach. Es handelte sich dabei um die Wirkung von Körpern, die durch äußere Eingriffe aus dem Agglutinin entstanden, die weiterhin eine höhere Affinität zu den Bazillen hatten als das unveränderte Agglutinin und die schließlich diejenige Gruppe, welche Trägerin der eigentlichen Agglutinationswirkung ist, verloren hatten, während die andere Gruppe, die die Verankerung mit den Bakterien besorgt, erhalten geblieben war.

Schließlich wären noch einige Untersuchungen über den Übergang der Agglutinine von der Mutter auf den Fötus zu erwähnen; in 2 Fällen, in denen trächtige Kaninchen im Verlaufe der Gravidität mit Krusestämmen injiziert waren und das Serum mittelhohe Agglutinationswerte, (Fall I) in Verdünnung von 1 : 330, (Fall 2) in Verdünnung von 1 : 500 wirksam,erreicht hatte, war ein Übergang von Agglutininen auf die jungen Tiere zu konstatieren; im ersteren Falle agglutinierte das 24 Stunden nach der Geburt dem jungen Tiere entnommene Serum Stamm Kruse noch bei 1 : 100, im zweiten Fall noch in einer Verdünnung von 1 : 66. 3—4 Wochen nach der Geburt ergab jedoch eine erneute Prüfung des Serums der jungen Tiere einen stärkeren Rückgang der Agglutinationskraft auf 1 : 30 im ersten, auf 1 : 10 im zweiten Falle.

X. Agglutination durch Krankenserum.

Die Technik der Agglutinationsprüfung der menschlichen Dysenteriesera vollzog sich nach denselben Regeln, die ich im Kapitel über Agglutination durch Tiersera anführte. In allen Fällen wurde, um gleichmäßige Resultate zu erhalten, zur Agglutinierung eine 24-stündige Bouillonkultur eines gut agglutinierbaren Dysenteriestammes verwandt. Das Blut wurde von den Kranken durch Einstich in das Ohrläppchen oder die Fingerbeere gewonnen. Das abgesetzte, klar zentrifugierte Serum wurde mittels des Mélangeurs für weiße Blutkörperchen in aufsteigenden Verdünnungsgraden verdünnt und zu je 1 Öse Bakterienkultur 1 Öse der jeweiligen Verdünnung hinzugesetzt, gemischt und im hängenden Tropfen beobachtet. Stets wurde hierzu ein Kontrollpräparat angefertigt, um Kulturen, die Spontanagglutination zeigten, ausscheiden zu können. Als Zeitgrenze ist wie in allen Agglutinationsversuchen die Beobachtungsdauer von 2 Stunden gewählt worden.

Bei den Agglutinationsversuchen der Sera Dysenteriekranker war zunächst die Höhe der agglutinierenden Kraft des Serums zu berücksichtigen, ferner waren der früheste Beginn der agglutinierenden Wirkung des Dysenterieserums, die Schwankungen im Verlauf des Krankheitsprozesses, das Abklingen der Reaktion zu beachten. Außerdem wurden eine Reihe der verschiedensten Ruhrbakterien auf Agglutination gegenüber den Seris von Kranken, die mit Shiga-Krusebazillen infiziert waren, geprüft. Endlich wurde das Agglutinationsvermögen von Kranken, die nicht an Ruhr litten, und von gesunden Personen auf Dysenteriebazillen untersucht.

Wir bringen in Tabellen zuerst die Agglutination des Serums einer Reihe Ruhrkranker auf differente Bakterienstämme.

1. Otto J., 14 Jahre. Vor 14 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 12. August 1904.

Verdünnung 1 : 10		Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 200	
Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
T. cholerae	0	B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	Spur
B. typhi	0	B. dys. Müller	vollständig	B. dys. Müller	Spur
B. coli	0				
B. dys. Kruse	vollständig				
B. dys. Müller	„				

2. Serumuntersuchung am 18. August 1904. (Nach 6 Tagen nach Spitaleintritt).

Verdünnung 1 : 10		Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 100	
Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
V. cholerae	0	B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	0
B. typhi	0	B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	0
B. coli	0				
B. dys. Kruse	vollständig				
B. dys. Müller	„				

3. Serumuntersuchung am 7. September 1908. (Nach 25 Tagen.)

Verdünnung 1 : 10		Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 100	
Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
V. choler.	0	B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	vollständig
B. typhi	0	B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	„
B. coli	0	Verdünnung 1 : 200		Verdünnung 1 : 260	
B. dys. Kruse	vollständig	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Müller	„	B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	stärker
		B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	Spur

4. Serumuntersuchung vom 4. September 1908. (Nach ca. 7 Wochen.)

Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	0
B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	0

5. Serumuntersuchung am 4. Dezember 1904. (Nach etwa 3½ Monaten.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 40	
Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
V. cholerae	0	B. dys. Kruse	0
B. typhi	0	B. dys. Müller	0
B. coli	0		
B. dys. Kruse	stärker		
B. dys. Müller			

6. Serumuntersuchung am 18. Januar 1905. (Nach etwa 5 Monaten.)

Verdünnung 1 : 20	
Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
B. dys.Kruse	o
B. dys. Müller	o

2. Frieda J., 9 Jahre. Vor 6 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 13. August 1904.

Verdünnung 1 : 10		Verdünnung 1 : 20	
Bazillus	Agglutination nach 2 Std.	Bazillus	Agglutination nach 2 Std.
V. cholerae	stärker	V. cholerae	Spürchen
B. typhi	o	B. dys. Kruse	vollständig
B. coli	o	B. dys. Müller	vollständig
B. dys. Kruse	vollständig		
B. dys. Müller	„		

Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Kruse	vollständig	b. dys. Kruse	o
B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	o

2. Serumuntersuchung am 26. August 1904. (Etwa 14 Tage nach Spitaleintritt.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
V. cholerae	o	B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	vollständig
B. typhi	o	B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	„
B. coli	o				
B. dys. Kruse	vollständig				
B. dys. Müller	„				

Verdünnung 1 : 300		Verdünnung 1 : 500	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	o
B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	o

3. Serumuntersuchung am 9. September 1904. (Nach etwa 3 Wochen.)
Ergibt dieselben Resultate wie am 26. Agust 1904.

4. Serumuntersuchung am 18. Januar 1904. (Nach etwa 5 Monaten.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 40	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
V. cholerae	0	B. dys. Kruse	vollständig
B. typhi	0	B. dys. Müller	„
B. coli	0		
B. dys. Kruse	vollständig		
B. dys. Müller	„		

Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Kruse	Spur	B. dys. Kruse	0
B. dys. Müller	0	B. dys. Müller	0

3. Paul Schw., 17 Jahre. Vor 5 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 12. August 1904.

Verdünnung 1 : 10		Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
V. cholerae	0	B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	0
B. typhi	0	B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	0
B. coli	0				
B. dys. Kruse	vollständig				
B. dys. Müller	„				

2. Serumuntersuchung am 25. August 1904. (Etwa 14 Tage nach Spitaleintritt.)

Verdünnung 1 : 10		Verdünnung 1 : 20	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. typhi	0	B. dys. Kruse	vollständig
B. parat. A.	0	B. dys. Shiga	„
B. parat. B.	0	B. dys. Müller	„
B. vulgare	0	B. dys. Flexner	„
B. dys. Kruse	vollständig		
B. dys. Müller	„		
B. dys. Shiga	„		
B. dys. Flexner	„		

Verdünnung 1 : 40		Verdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	stärker
B. dys. Shiga	„	B. dys. Müller	„
B. dys. Müller	„	B. dys. Shiga	0
B. dys. Flexner	„	B. dys. Flexner	Spürchen

Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Kruse	o
B. dys. Müller	o
B. dys. Shiga	o
B. dis. Flexner	o

3. Blutuntersuchung am 27. November 1908. (Nach etwa 3½ Monaten.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 40	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	o	Shiga	o
Kruse	o	Kruse	o
Müller	o	Müller	o
Flexner	stärker	Flexner	Spürchen

4. Frau Ra., 52 Jahre. Vor 5 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 13. August 1904.

Verdünnung 1 : 10		Verdünnung 1 : 20	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Cholera	vollständig	Cholera	Spur
Typhus	o	Typhus	o
Coli	o	Coli	o
Kruse	o	Kruse	o
Müller	o	Müller	o

2. Serumuntersuchung am 5. September 1904. (Etwa 4 Wochen nach Spitaleintritt.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Cholera	o	Kruse	vollständig	Kruse	vollständig
Kruse	vollständig	Shiga	„	Shiga	„
Shiga	„	Müller	„	Müller	„
Müller	„	Flexner	stärker	Flexner	stärker
Flexner	„				

Verdünnung 1 : 200		Verdünnung 1 : 400	
Stamm	Agglutination nach 2 Stun.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Kruse	vollständig	Kruse	Spur
Shiga	Spur	Shiga	o
Müller	o		
Flexner	o		

3. Serumuntersuchung am 1./12. 04. (Nach etwa 3½ Monaten.)

Verdünnung 1 : 40.	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	o
Kruse	o
Müller	o
Flexner	o

5. Johanne Schö. 19 Jahre. Vor 9 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 27./8. 04.

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. typhi	o	B. dys. Shiga	vollständig
B. paraty A	o	B. dys. Kruse	„
B. paraty B	o	B. dys. Müller	„
B. coli	o	B. dys. Flexner	„
B. cholerae	o		
B. vulgare	o		
B. dys. Shiga	vollständig		
B. dys. Kruse	„		
B. dys. Müller	„		
B. dys. Flexner	„		

Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	vollständig	B. dys. Shiga	o
B. dys. Kruse	„	B. dys. Kruse	o
B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	o
B. dys. Flexner	„	B. dys. Flexner	vollständig

Verdünnung 1 : 400	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	o
B. dys. Kruse	o
B. dys. Müller	o
B. dys. Flexner	stärker

2. Serumuntersuchung am 4./9. 04. (Nach 7 Tagen.)

Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	vollständig	B. dys. Shiga	stärker
B. dys. Kruse	„	B. dys. Kruse	„
B. dys. Küller	„	B. dys. Müller	vollständig
B. dys. Flexner	„	B. dys. Flexner	„

Verdünnung 1 : 400	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	stärker
B. dys. Kruse	Spur
B. dys. Müller	stärker
B. dys. Flexner	0

3. Serumuntersuchung am 17./9. 04. (Nach ca. 3 Wochen.)

Verdünnung 1 : 400		Verdünnung 1 : 500	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	stärker	B. dys. Shiga	0
B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	Spur
B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	„
B. dys. Flexner	Spur	B. dys. Flexner	0

4. Serumuntersuchung am 27./9. 04. (Nach etwa 4½ Wochen.)

Verdünnung 1 : 400		Verdünnung 1 : 500	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	stärker	B. dys. Shiga	Spur
B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	stärker
B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	Spur
B. dys. Flexner	stärker	B. dys. Flexner	„

Verdünnung 1 : 1000	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	0
B. dys. Kruse	Spur
B. dys. Müller	0
B. dys. Flexner	0

5. Serumuntersuchung am 4. 12. 04. (Nach ca. 3 Monaten.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	
B. dys. Shiga	vollständig	Alle 4 Stämme sind nach 2 Stunden vollkommen agglutiniert.
B. dys. Kruse	„	
B. dys. Müller	„	
B. dys. Flexner	„	

Verdünnung 1 :100	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	0
B. dys. Kruse	0
B. dys. Müller	0
B. dys. Flexner	0

6. Frau Rei. 28 Jahre. Vor 5 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 27./8. 04. (5. Tag der Erkrankung.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. typhi	0	B. dys. Shiga	vollständig
B. coli	0	B. dys. Kruse	„
B. vulgare	0	B. dys. Müller	„
B. dys. Shiga	vollständig	B. dys. Flexner	„
B. dys. Kruse	„		
B. dys. Müller	„		
B. dys. Flexner	„		

Verdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	0
B. dys. Kruse	0
B. dys. Müller	0
B. dys. Flexner	0

2. Serumuntersuchung am 9./9. 04. (Nach ca. 14 Tagen.)

Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	vollständig	B. dys. Shiga	vollständig
B. dys. Kruse	„	B. dys. Kruse	„
B. dys. Müller	„	B. dys. Müller	„
B. dys. Flexner	„	B. dys. Flexner	„

Verdünnung 1 : 200		Verdünnung 1 : 330	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. dys. Shiga	stärker	B. dys. Shiga	Spur
B. dys. Kruse	vollständig	B. dys. Kruse	stärker
B. dys. Müller	vollständig	B. dys. Müller	„
B. dys. Flexner	„	B. dys. Flexner	„

3. Blutentnahme am 4./12. 04. (Nach ca. 3 Monaten.)

Verdünnung 1 : 20	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	0
Kruse	0
Müller	0
Flexner	0

7. Klara Schm. 7 Jahre. Vor 8 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 29./8. 04. (Am 8. Tag der Erkrankung.)

Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 200		Verdünnung 1 : 400	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	vollständig	Shiga	vollständig	Shiga	vollständig
Kruse	„	Kruse	„	Kruse	„
Müller	„	Müller	„	Müller	„
Flexner	„	Flexner	„	Flexner	o

Verdünnung 1 : 1000	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	o
Kruse	stärker
Müller	Spur
Flexner	o

2. Serumuntersuchung am 5./9. 04. (Nach ca. 14 Tagen.)

Dieselben Ergebnisse wie bei der 1. Serumuntersuchung.

3. Serumuntersuchung am 29./1. 08. (Nach etwa 5 Monaten.)

Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	vollständig	Shiga	vollständig	Shiga	Spur
Kruse	„	Kruse	„	Kruse	stärker
Müller	„	Müller	„	Müller	Spur
Flexner	„	Flexner	o	Flexner	o

8. Emmy Hö. 4 Jahre. Vor 3 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 19./8. 04. (3 Tage nach Beginn der Erkrankung.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. typhi	o	Kruse	o
B. cholerae	o	Shiga	o
B. paraty A	o	Müller	o
B. paraty B	o	Flexner	o
B. vulgare	o		
Kruse	vollständig		
Shiga	„		
Müller	„		
Flexner	stärker		

2. Serumuntresuchung am 25./8. 04. (Nach 9 Tagen.)

Verdünnung 1 : 40		Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Kruse	vollständig	Kruse	vollständig	Shiga	vollständig
Shiga	„	Shiga	„	Kruse	„
Müller	„	Müller	„	Müller	„
Flexner	„	Flexner	„	Flexner	„

Verdünnung 1 : 500		Verdünnung 1: 800	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	0	Shiga	0
Kruse	0	Kruse	0
Müller	0	Müller	0
Flexner	vollständig	Flexner	0

3. Serumuntersuchung am 31./8. 04. (Nach etwa 14 Tagen.)

Verdünnung 1 : 280		Verdünnung 1 : 500		Verdünnung 1 : 1000	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	fast vollstg.	Shiga	0	Shiga	0
Kruse	vollständig	Kruse	stärker	Kruse	0
Müller	„	Müller	Spur	Müller	0
Flexner	„	Flexner	vollständig	Flexner	stärker

4. Serumuntersuchung am 3./1. 08. (Nach etwa 4½ Monaten.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	Spur	Shiga	0
Kruse	stärker	Kruse	0
Müller	„	Müller	0
Flexner	vollständig	Flexner	Spur bis stärker

9. Ernst He. 62 Jahre. Vor etwa 8 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 11./8. 04. (Etwa 8 Tage nach Ruhrbeginn.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. typhi	0	Shiga	0
B. coli	0	Kruse	0
B. vulgare	0	Müller	0
B. parat. A	0	Flexner	0
B. parat. B	0		
Shiga	vollständig		
Kruse	„		
Müller	„		
Flexner	Spur		

2. Serumuntersuchung am 14./8 .04. (Etwa nach 11 Tagen.)

Verdünnung 1 : 50		Verdünnung 1 : 100	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	vollständig	Shiga	stärker
Kruse	„	Kruse	„
Müller	„	Müller	„
Flexner	Spur b.stärker	Flexner	o

3. Serumuntersuchung am 21./8. 04. (Nach 18 Tagen.)

Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	Spur
Kruse	stärker
Müller	„
Flexner	o

4. Serumuntersuchung am 15./12. 04. (Nach ca. 4½ Monaten.)

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	stärker	Shiga	o
Kruse	vollständig	Kruse	o
Müller	„	Müller	o
Flexner	o	Flexner	o

10. Klara Al. 24 Jahre. Vor 4 Tagen an Ruhr erkrankt.

1. Serumuntersuchung am 15./9. 04. (5 Tage nach Ruhrbeginn).

Verdünnung 1 : 20		Verdünnung 1 : 50	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
B. typhi	o	B. coli	o
B. coli	vollständig	Shiga	vollständig
B. proteus	o	Kruse	„
B. parat. A	o	Flexner	o
B. parat. B	o	Müller	vollständig
Kruse	vollständig		
Shiga	„		
Müller	„		
Flexner	„		

Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200		Verdünnung 1 : 500	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	vollständig	Shiga	vollständig	Shiga	stärker
Kruse	„	Kruse	„	Kruse	„
Müller	„	Müller	„	Müller	„
Flexner	o	Flexner	o	Flexner	o

2. Serumuntersuchung am 12. 2. 08.

Verdünnung 1 : 100		Verdünnung 1 : 200	
Stamm	Agglutination nach 2 Std.	Stamm	Agglutination nach 2 Std.
Shiga	0	Shiga	0
Kruse	vollständig	Kruse	stärker
Müller	0	Müller	0
Flexner	0	Flexner	0

Diesen Serumprüfungen der zehn Ruhrkranken reihe ich eine weitere Tabelle an, welche die Agglutinationsfähigkeit des Blutserums in verschieden langen Terminen nach Ablauf des akuten Ruhranfalls zeigen soll.

No.	Name und Alter	Nach Ruhrerkrankung verflossene Zeit	Agglutinationstitre für Shiga-Krusestamm	Zustand zur Zeit der letzten Serumprüfung
1	K. Wa. 74 J.	2 Jahre	1 : 50	Gesund
2	Kl. Ra. 42 J.	½ Jahr	1 : 100	„
3	P. Si. 18 J.	1 Jahr	1 : 50	„
4	W. Le. 10 J.	2 Jahre	0	„
5	C. Bu. 62 J.	2 Jahre	0	Psoriasis
6	Joh. Schö. 24 J.	1 Jahr	0	Gesund
7	Jak. Re. 35 J.	1 Jahr	0	„
8	Fr. W. 31 J.	1 Jahr	0	„
9	Wi. Ro. 47 J.	1 Jahr	0	„
10	Pe. Do. 19 J.	1 Jahr	0	„
11	P. Schw. 16 J.	½ Jahr	1 : 20	„
12	O. Js. 13 J.	½ Jahr	0	„
13	Fr. Jo. 12 J.	½ Jahr	0	„
14	E. Tr. 41 J.	½ Jahr	1 : 20	„
15	Fr. Re. 36 J.	1 Jahr	0	„
16	P. H. 60 J.	½ Jahr	1 : 20	„
17	Fr. Sa. 7 J.	1 Jahr	0	„
18	An. We. 43 J.	2 Jahre	0	„
19	Em. E. 16 J.	1 Jahr	0	„
20	Wi. Schm. 47 J.	½ Jahr	0	„
21	Cl. Schm. 7 J.	½ Jahr	1 : 100 (!)	„
22	An. We. 22 J.	2 Jahre	0	„
23	Gu. Lü. 49 J.	1 Jahr	0	„
24	E. Ma. 29 J.	1 Jahr	0	„
25	Fr. Ho. 31 J.	1 Jahr	0	„
26	Pa. La. 15 J.	1 Jahr	1 : 50	Gesund
27	Hei. Den. 20 J.	1 Jahr	1 : 50	„
28	Wi. Die. 33 J.	1 Jahr	1 : 100(!)	„
29	Lu. St. 22 J.	1 Jahr	1 : 50	„
30	Fr. Pa. 45 J.	1 Jahr	0	„

In der letzten Tabelle führe ich 100 Fälle von Nicht-Ruhrkranken an, in denen die Agglutinations-

fähigkeit des Serums auf Ruhrstämme sowie die nahestehenden Stämme der Coli-Typhusgruppe, besonders bei Bact. typhi, Bact. paratyphi A und B, Bact. coli, Bact. proteus, geprüft wurde. Aufgezeichnet sollen jedoch nur die Titrewerte gegenüber dem Shiga-Krusestamm werden. Die Verdünnungen des Serums verstehen sich in dieser wie der vorausstehenden Tabelle nur auf Serumkonzentrationen von 1 : 20 an aufwärts.

No.	Name	Alter	Krankheit	Agglutinationstitre für b. Dys. (Shiga-Kruse)
		Infektionskrankheiten		
1	O. W.	40	Typhus	1 : 40
2	W. Li.	30	Miliartuberc.	0
3	E. Gra.	25	„	0
4	P. Schm.	19	Sepsis	1 : 20
5	Ju. Tri.	37	Typhus	0
6	E. Kr.	49	Erysipel	0
7	A. Ke.	31	Typhus	1 : 20
8	Jo. Mü.	12	Meningitis cerebrospin.	0
9	Ka. R.	40	Typhus	0
10	Chr. Co.	18	Sepsis	0
11	Chr. Rü.	23	Miliartuberc.	0
12	Fr. Ki.	19	Typhus	0
13	Lu. Fe.	13	„	1 : 50
14	C. May.	21	Typhus	1 : 20
15	G. We.	12	„	0
16	A. Ge.	81	„	0
17	B. Schn.	8	Scarlatina	0
18	Ku. Gö.	20	Gonorrhoe	0
19	Ba. Nie.	35	Typhus	0
20	Ge. Mü.	5	Pertussis	0
21	Ba. Kru.	12	Scarlatina	1 : 20
22	Fr. Ge.	14	Diphtherie	0
23	G. Li.	59	Miliartuberc.	0
24	J. Endr.	49	„	0
25	Th. Wei.	13	Typhus	0
		Krankheiten des Nervensystems.		
26	Ida St.	19	Athetose	0
27	Wilh. Kl.	21	Polyneuritis	0
28	Fr. Gen.	34	Tabes	0
29	Eli. Sch.	6¼	Chorea (mit Fieber)	1 : 20
30	Aeg. He.	11	Epilepsie	0
31	Eug. Seu.	13	Chorea	0
32	Ros. Lei.	12	Hysterie	0

No.	Name	Alter	Krankheit	Agglutinationstitre für b. Dys. (Shiga-Kruse)
		Krankheiten des Blutes und Ernährungsstörungen.		
33	Lin. Lu.	22	Chlorose	1 : 20
34	M. Ma.	46	Leukaemie	0
35	He. Be.	20	Chlorose	0
36	Kath. Lö.	37	Purpura	0
37	A. Bra.	15	Chlorose	1 : 40
38	Ca. Schm.	22	Diabetes	0
39	E. Neu.	61	Arthritis urica	0
40	Fra. Ren.	21	Chlorose	1 : 40
		Krankheiten der Kreislauforgane.		
41	He. Kru.	25	Mitralinsuff.	0
42	Fr. Wi.	17	Aorteninsuff.	0
43	Fr. Saa.	27	Mitralinsuff.	0
44	Mar. He.	60	Aneurysma aortae	0
45	Ad. Hu.	36	Mitralinsuff. + Icterus	1 : 20 Spur
46	Mag. Gr.	32	Mitralinsuff. + Icterus Stauung	0
47	S. Grü.	35	Mitralinsuff.	0
		Krankheiten der Lungen und der Pleura.		
48	Wi. Poa.	34	Sarcoma mediast.	0
49	K. Wie.	18	Pleuritis	0
50	M. Sie.	39	Pneumonie	1 : 20
51	Ma. Wies.	63	Phthisis	0
52	Lin. Riep.	18	„	0
53	Fr. Rüss.	44	Pleuritis	0
54	Kar. Schn.	19	Pneumonie	0
55	Edm. Win.	23	Phthisis	0
56	K. Gr.	29	Pneumonie	0
57	Fran. Schl.	18	Phthisis	0
58	Ad. Pö.	39	Pneumonie	0
59	Lud. Schr.	19	„	0
60	Em. Kne.	18	Bronchitis	0
61	Kn. Sei.	7	Pneumonie	0
62	Aug. Ulz	25	Lungengangrän	0
63	Fr. Wies.	21	Pneumonie	0
64	K. Jä.	17	„	1 : 20
65	Pe. Gr.	16	Bronchitis	0
66	He. Lo.	22	„	0
67	An. Lo.	18	Pleuritis	1 : 20 Spur
68	Ma. Lie.	35	„	0
		Krankheiten des Digestionstraktus.		
69	Fr. Dö.	27	Enteritis acuta	0
70	Aug. Fa.	23	„	0
71	Reg. Bu.	22	Ulcus ventr.	0
72	An. Ma.	21	„	0

No.	Name	Alter	Krankheit	Agglutinationstitre für b. Dys. (Shiga-Kruse)
73	Fr. Hen.	29	Gastritis acuta	0
74	Lud. Wei.	4½	Perityphlitis	0
75	Barb. Gu.	55	Carcinoma ventr.	0
76	Kun. Wei.	24	Ulcus ventr.	0
77	Pe. Mi.	53	Carcinoma ventr.	0
78	A. Schü.	73	„	0
79	Fri. Bres.	18	Ulcus ventr.	0
		Nierenerkrankungen.		
80	Fr. Pa.	28	Nephritis	0
81	He. B.	41	„	0
82	An. Van.	39	Pyelitis	0
83	Kl. Rö.	58	Nephrolithiasis	0
		Lebererkrankungen.		
84	An. Wi.	53	Leberkrebs	1 : 20 Spur
85	Ma. Dre.	31	Icterus spl.	1 : 20
86	An. Mar.	38	Cholelithiasis	0
87	K. Schü.	71	Leberkrebs	0
88	Mar. Rei.	48	Icterus spl.	1 : 50
89	Si. Br.	33	Lebercirrhose	0
90	An. Mös.	38	Icterus spl.	1 : 40
91	Ma. Seb.	45	„	0
92	Fr. Lü.	29	Cholecystitis	0
		Gesunde.		
93	He. Lü.	25	—	0
94	He. Eid	27	—	0
95	An. Sie.	22	—	0
96	Ma. Rö.	21	—	0
97	Ott. L.	18	—	0
98	An. M.	22	—	0
99	Fr. Ott.	31	—	0
100	Gu. T.	22	—	0

Vergleichen wir die Resultate der letzten Tabelle mit den Ergebnissen der Agglutinationsprüfung der Sera von Nicht typhuskranken auf Agglutination des Typhusbazillus, so finden wir einige bemerkenswerte Beziehungen. Auch bei Nichttyphösen sind Agglutinationstitrewerte gegenüber dem Typhusbazillus gefunden, die die Verdünnung des Serums von 1 : 20 überschritten. Der Shiga-Krusesche Dysenteriebazillus wurde in 18 Fällen vom Serum nicht an Ruhr leidender Individuen in einer Serumverdünnung von 1 : 20 und darüber agglutiniert. Bei diesen 18 Personen wurde viermal eine Agglutination bei 1 : 40, zweimal eine Agglutination bei 1 : 50, und zwölfmal eine Agglutinationskraft bei einer Serumkonzentration von 1 : 20 gefunden.

Auf die einzelnen Krankheitsgruppen verteilen sich die Fälle folgendermaßen:

6 Fälle { 4 Fälle von Typhus, 1 Fall von Sepsis, 1 Fall von Scarlatina } von Infektionskrankheiten.
3 Fälle von Chlorose.
1 Fall von Chorea (mit Temperaturerhebung ohne nachweisbare Ursache.)
1 Fall von Mitralinsuffienz (mit Icterus).
2 Fälle von Pneumonie.
1 Fall von Pleuritis.
4 Fälle { 3 Fälle von Icterus simplex, 1 Fall von Leberkrebs } von Lebererkrankungen.

In allen in die Untersuchung gezogenen Fällen wurde in der Anamnese die Angabe einer früher überstandenen Dysenterie vermißt.

Analog den Untersuchungen Köhlers, der 100 Fälle von Nichttyphuskranken auf Agglutination ihres Serums gegenüber dem Bact. typhi prüfte, finden wir hier besonders bei Erkrankungen des Bluts, der Leber und bei Infektionen gesteigerte Agglutinationswerte gegenüber dem Bact. dysenteriae. Wir werden nicht fehlgehen, die gesteigerte Agglutinationskraft des Blutserums der Typhuskranken auf Gruppenagglutination zurückzuführen. In diesen Fällen, in denen Agglutinationswerte von 1 : 50 erreicht wurden, ist eine weitere Austitrierung des Serums geboten.

Vornehmlich die höheren Agglutinationswerte bei Leber- und Blutkrankheiten schienen gegen die Spezifität der Bakterienagglutinine zu sprechen. Dieselben Verhältnisse wurden bei der Agglutination des Bact. typhi durch die Sera von Blut- wie Leberkranken von Köhler, Lüdke u. a. konstatiert. Ich konnte so in 11 von 37 Icterusfällen eine Agglutinationskraft des Serums auf Typhusbazillen in einer Verdünnung von 1 : 50 und darüber nachweisen, was einen Prozentsatz von ca. 33 ausmacht. Ebenso fand ich bei 8 Fällen von Chlorose eine erhöhte Agglutinationsfähigkeit des Blutserums gegenüber Bact. typhi.

Meines Erachtens kann nicht bloß eine Infektion mit anderen Bakterien als dem zur Agglutinationsprobe verwandten Stamm die gesteigerte Agglutinationsfähigkeit hervorrufen, sondern es können auch in den Stoffwechsel gebrachte Substanzen (Gallenresorption), es kann auch eine bloße Änderung in den Blutmischungsverhält-

nissen (Chlorose), ein gesteigerter Stoffwechsel (wie bei der Gravidität) eine deutliche Steigerung des Agglutinationstitres veranlassen.

Trotzdem können wir uns nicht auf Grund dieser Untersuchungen zu der Annahme berechtigt glauben, daß diese nicht spezifische und nicht in der Stärke und Schnelligkeit der Reaktion wie bei der Dysenterie auftretende Agglutination bei Typhuskranken, Leber- und Blutkranken in Konkurrenz mit der durchaus spezifischen Reaktion bei der Dysenterie treten könnte.

Jedenfalls ergibt sich aus den Agglutinationsprüfungen des Blutserums Nicht-Dysenterischer der Schluß, stets eine Serumkonzentration von 1:50 als diagnostisch wertvoll zu erachten und bei den typhösen Erkrankungsformen noch weitere Serumverdünnungen zur Sicherung der Diagnose anzuschließen.

Die zweite Tabelle bringt Aufzeichnungen über die Dauer der Agglutinationskraft der Ruhrkranken. Schon aus Tabelle I ist ersichtlich, daß nach einem raschen Anstieg der Agglutininkurve diese bald auf niedrige Titrewerte abfällt. Bei 30 Gesunden, die vor ½ bis 2 Jahren im Barmer städtischen Krankenhaus an Dysenterie erkrankt waren, wurde das Blutserum auf Agglutinationsfähigkeit untersucht.

2 Jahre nach dem Ruhranfall wurden 5 Personen untersucht, von denen eine noch bei 1 : 100 Shiga-Krusesche Bazillen agglutinierte, während die vier anderen nicht mehr bei 1 : 20 agglutinierten.

1 Jahr nach der Ruhrerkrankung kamen 17 Personen zur Beobachtung. Einer agglutinierte die Bazillen noch in einer Verdünnung von 1 : 100, vier noch bei 1 : 50, während zwölf keine Agglutinationskraft ihres Blutserums mehr aufwiesen.

½ Jahr nach der Erkrankung wurden 8 Personen untersucht. Zwei agglutinierten die Bazillen noch bei 1 : 100, drei noch bei 1 : 20 und die drei letzten zeigten kein Agglutinationsvermögen mehr.

Es geht danach aus dieser Tabelle hervor, daß die Agglutinationskraft des Serums bei Personen, die Ruhr überstanden haben, noch jahrelang erhalten bleiben kann. Ähnliche Verhältnisse sind beim Abdominaltyphus beobachtet. Die Resultate der Tabellen erleiden allerdings eine gewisse Einschränkung, daß es nicht möglich war,

auch die Faeces dieser Personen auf Ruhrbazillen zu untersuchen und einen Zusammenhang zwischen Bakteriengehalt des Stuhls und dem Agglutinationsvermögen aufzudecken. Wir können jedoch für die kleine Mehrzahl der Fälle die Behauptung aufstellen, daß nach etwa ½ Jahr die Agglutinationskraft des Serums bei Ruhrkranken verschwunden ist. 11 Personen von 30 untersuchten wiesen noch in einer Verdünnung von 1 : 20 und darüber agglutinierende Wirkung ihres Serums auf.

Nach Ablauf eines Jahres zeigten von 17 Individuen nur 5 noch höhere Agglutinationswerte . In Übereinstimmung mit den analogen Untersuchungen bei Typhus konnte ich feststellen, daß bei ruhrkranken Kindern (vom 1.—10. Jahr) das Agglutinationsvermögen des Blutserums relativ rasch sinkt.

Die Agglutinationsprüfungen bei mit Ruhrbazillen infizierten Tieren lieferten entsprechende Ergebnisse. Untersuchungen bei einer Reihe von dysenterieimmunen Kaninchen, die ½ Jahr nach der Infektion angestellt wurden, ergaben fast stets einen Rückgang der Agglutininmengen auf die Agglutinationsfähigkeit, die das Serum vor der Injektion besaß; in keinem Falle war das Serum noch in Verdünnungen von über 1 : 80 nach 6 Monaten wirksam.

Gewöhnlich verschwinden die Agglutinine einige Monate nach der Infektion, sobald die Zufuhr agglutinogener Stoffe zessiert. Ein dauerndes Vorkommen der Bazillen, wie etwa der Typhusbazillen in der Gallenblase, kann jedoch öfter die Ursache einer längerwährenden Agglutininproduktion sein. In wieder andern Fällen könnte der Anschauung Raum gegeben werden, daß durch den Stoffwechsel Bedingungen geschaffen werden, welche die Produktion der Agglutinine länger zu unterhalten vermögen.

Die bei Typhus speziell von einigen Autoren gemachten Beobachtungen, daß auf einen raschen und hohen Anstieg ein ebenso rasches Verschwinden der Agglutinine eintritt, kann ich für die bazilläre Ruhr nicht ganz bestätigen; Abweichungen von dieser Feststellung waren zuweilen zu konstatieren.

Die durch passive Immunisierung eingeführten Agglutinine hielten sich bei Personen, die mit Ruhr-Pferdeserum immunisiert wurden, kürzere Zeit im Serum; nach 10 Tagen waren bei zwei Individuen nur noch Titrewerte von 1 : 20 nachzuweisen.

Lentz und Rosenthal fanden, daß schon in der 4. bis 5. Woche die Agglutinationskraft des Serums schnell abnimmt, ebenso stellten Heuser, Shiga, Birt und Lucksch ein rasches Sinken des Titres in der Rekonvaleszenz fest, Vaillard und Dopter erhielten schon 15—20 Tage nach der Genesung ein negatives Agglutinationsergebnis. Demgegenüber stehen Befunde, die dem positiven Reaktionsausfall viel weitere Grenzen setzen. So konstatierte Rosenthal bei einem Fall noch am 52. Tage eine Agglutination in der Verdünnung 1 : 100, Foulerton fand nach 3 Monaten, Lentz nach 5—10 Monaten eine spezifische Wirkung des Serums in einer Verdünnung 1 : 20 bis 1 : 50.

Ein bestimmter Zeitpunkt für das Aufhören der Agglutinationskraft läßt sich schwer feststellen, da bei derartigen Untersuchungen sehr leicht ein Bazillenträger oder ein Chronischkranker etwa mitunterlaufen kann, der nach einmal überstandener Ruhr vielleicht später öfter noch an nicht beachteten leichten Darmstörungen gelitten hat. Nach einer Mitteilung Küsters war die Widalsche Reaktion in einem solchen Falle noch nach 3 Jahren in einer Serumverdünnung von 1 : 500 positiv. Flexner und Foulerton kamen bei Chronischkranken zu keinen einheitlichen Resultaten, teils erhielten sie nur niedrige Werte, zum Teil fiel die Prüfung negativ aus. Ich teile den Kruseschen Standpunkt, der sich dahin ausspricht, daß die Agglutinationsfähigkeit des Serums bei Ruhr noch viele Jahre nach Ablauf der Erkrankung vorhanden sein kann, sich freilich in leichteren Fällen schon nach 1—2 Monaten oft verliert.

Über das erste Auftreten der Agglutinationsreaktion im Blutserum von Dysenteriekranken unterrichteten einzelne Fälle, in denen die Kranken frühzeitig nach Einsetzen der ersten stürmischen Symptome das Krankenhaus aufsuchten. Unter den 10 in ihrer Agglutinationskurve genauer registrierten Patienten war bei allen nach Verlauf von acht Tagen ein Agglutinationstitre von wenigstens 1 : 50 eingetreten. Drei Tage nach dem Einsetzen der Dysenterie wies ein Patient bereits bei 1 : 20 eine positive Agglutinationsreaktion auf. Einmal wurde nach Ablauf von 6 Tagen nur eine Titrehöhe von 1 : 20 konstatiert, in einem weiteren Falle war nach 6 Tagen in einer Serumverdünnung von 1 : 10 keine Reaktion wahrzunehmen. In einem andern Falle war bereits 5 Tage nach Beginn der Erkrankung ein Agglutinationswert von 1 : 500 zu finden und

einmal agglutinierte ein Ruhrserum nach 8 Tagen schon bei einer Verdünnung von 1 : 1000.

Bei einer Durchsicht von 32 direkt nach Spitaleintritt untersuchten Ruhrpatienten erhielt ich diese Zahlenwerte bezüglich des ersten Auftretens der Agglutinationsreaktion: 11 Ruhrkranke wiesen in einer Serumkonzentration von 1 : 50 und darüber schon in den ersten acht Tagen nach Einsetzen der Ruhrsymptome Agglutinationsfähigkeit auf. Bei 4 Patienten war ein Titrewert von 1 : 20 nach Ablauf von 8 Tagen zu konstatieren und bei den restierenden 14 Kranken wurde erst gegen Ende der zweiten Woche eine positive Reaktion bei 1 : 50 erzielt. In 3 Fällen gelang es erst in der dritten, resp. vierten Woche agglutinierende Fähigkeit des Blutserums nachzuweisen.

Also etwa in der Hälfte der in die Untersuchung gezogenen Fälle war schon acht Tage nach den ersten Symptomen eine diagnostisch entscheidende Agglutinationsreaktion, d. h. eine positive Reaktion in einer Serumkonzentration von 1 : 50, eingetreten. Für die restierenden Fälle wurde gegen Ende der zweiten Woche ein positiver Ausfall der Reaktion festgestellt. In Übereinstimmung mit meinen Befunden stehen die anderer Untersucher. Lentz fand, daß das Blutserum vom Beginn der 2. Krankheitswoche an agglutinierende Eigenschaften annahm, zum gleichen Resultat kamen Dörr, Lucksch und Eckert. Auch Vaillard und Dopter machten die Beobachtung, daß die Agglutination am 7.—12. Tage auftritt, Rosenthal gibt als Beginn der Reaktion den 10.—12. Tag an, Shiga erhielt zuweilen auch erst in der dritten Krankheitswoche ein positives Ergebnis.

Unter etwa 40 auf ihre Agglutinationsfähigkeit geprüften Ruhrkranken war in keinem einzigen Fall eine negative Reaktion zu konstatieren.

Vergleiche ich mit diesen Ergebnissen meine Serumprüfungen bei Typhus, so wurden von mir hier ähnliche Verhältnisse beobachtet. In 80 Typhusfällen war ebenso etwa in der Hälfte der Fälle eine positive Agglutinationsreaktion in der ersten Woche zu konstatieren, in der andern Hälfte trat diese erst am Ende der zweiten Woche in Erscheinung.

Als ein Frühsymptom können wir jedoch die Agglutinationsreaktion bei der Dysenterie nicht bezeichnen. Ebenso

wie für den Typhus der Gruber-Widal kein Frühsymptom ist. Die charakteristischen klinischen Erscheinungen bei der Ruhr, die zahlreichen, blutig-schleimigen Entleerungen, in denen spätestens nach Ablauf von 3 Tagen die spezifischen Bazillen durch den Züchtungsversuch einwandfrei nachgewiesen werden können, sichern die Diagnose meist bereits vor dem Auftreten der Agglutinationsreaktion.

Weiterhin lehrten die Agglutinationsprüfungen bei Dysenterischen, daß in der Mehrzahl der Fälle ein allmählicher Abfall des Agglutiningehalts des Blutes stattfindet.

Agglutinationskurven, wie solche nach der Injektion von Dysenteriebazillen bei Kaninchen angelegt wurden, konnten von dysenteriekranken Menschen nicht erhalten werden. Die Kranken suchten einmal das Spital auf, nachdem bereits die Akme der Agglutininproduktion erreicht war, andererseits erstreckte sich der Abfall der Kurve über eine zu ausgedehnte Zeit der Rekonvaleszenz, so daß die Genesenden z. T. sich nicht mehr im Spital aufhielten. Vor allem aber scheiterten die genaueren Agglutinationsprüfungen daran, daß die Patienten sich weigerten, jeden zweiten Tag sich Blut nehmen zu lassen. Immerhin kann jedoch aus den Agglutinationsprüfungen der Tabelle I der Schluß gezogen werden, daß ähnlich wie die Agglutinationsproduktion bei Tieren eine Latenzzeit, ein ansteigender Schenkel, eine kürzerwährende Akme und ein abfallender Schenkel der Agglutininproduktion unterschieden werden kann. Doch mögen individuelle Verhältnisse, welche die Dauer der einzelnen Perioden beeinflussen, den Gang der Produktion hemmen oder fördern können, eine weit größere Rolle bei Menschen spielen als bei den zum Vergleich benutzten Laboratoriumstieren. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Art der Infektion, die differente Virulenz des jeweilig infizierenden Agens, die Menge der infizierten Bazillen bei der Ansteckung des Menschen in weitesten Grenzen gegenüber dem exakten Tierversuch variiert.

Die Höhe des Agglutinationstitres erreicht bei dysenteriekranken Menschen bei weitem nicht die Werte, wie bei Typhuskranken. Während ich bei Typhuskranken Agglutinationswerte von 1 : 10 000 wiederholt fand, war der höchste bei Ruhrkranken erzielte Titrewert 1 : 2000. Tierversuche stimmen damit insofern überein, als bei Injektion verschiedener Tierarten nur relativ niedere Titrewerte erzielt wurden. Korentschewsky, Jürgens, Vedder und Duval erhielten bei 500-facher, Birt, Dörr

noch bei 600-facher Verdünnung des Serums deutliche Häufchenbildung. Lentz, Kruse, Negri und Pane wandten noch eine Verdünnung von 1 : 1000 mit positivem Erfolge an, Bofinger berichtete sogar, daß Krankenserum, auf das 2000-fache verdünnt, noch die Fähigkeit, die Bazillen zu agglutinieren, besaß.

Die von Courmont für den Verlauf des Typhus aus der Agglutinationskurve, ihrer Höhe herausgelesene Seroprognostik war für unsere Ruhrfälle im allgemeinen nicht anwendbar: Es ergaben sich nach meinen Befunden nur zuweilen Beziehungen zwischen den Symptomen der Ruhr und der Höhe der Art der Agglutinationskurve. Betont muß jedoch werden, daß in leichten Fällen die Agglutination nur schwach auftritt, manchmal sogar fehlen kann, dagegen bei mittelschwerer Erkrankung als konstante Begleiterscheinung vorhanden ist. In Fällen mit letalem Ausgang konnten Vaillard und Dopter wie Rosenthal keine Agglutination feststellen.

In einer kleineren Anzahl von Fällen wurde der Urin Dysenteriekranker auf Agglutinationsvermögen gegenüber dem Shiga-Kruseschen Bazillus geprüft. Eine größere Reihe von Untersuchungen beschäftigte sich mit der Agglutination des Typhusbazillus durch die verschiedensten Se- und Exkrete. Eine Agglutinationsfähigkeit des Urins gegenüber Typhusbazillen wurde nach Köhlers Untersuchungen nur selten gefunden.

Ich habe in 18 Fällen bei Dysenteriekranken den Urin auf agglutinierende Fähigkeiten untersucht; in einer Verdünnung des Urins von 1 : 10 wurde nur viermal der Ruhrbazillus agglutiniert. In den übrigen 14 Fällen war bisweilen eine Agglutination bei der Verdünnung 1 : 1 zu beobachten. Beziehungen zwischen dieser Agglutinationsfähigkeit des Urins und der des Blutes bestehen also danach nicht.

In zwei weiteren Fällen wurde die Flüssigkeit von punktierten, geschwollenen Kniegelenken untersucht: Im ersten Fall war eine Agglutinationskraft von 1 : 20, im zweiten von 1 : 10 noch zu konstatieren.

Pleuritische Exsudate, Cerebrospinalflüssigkeit konnte nicht auf Agglutinationsfähigkeit untersucht werden.

Von erheblicher Wichtigkeit für die spezifische Natur des Dysenterieerregers war die Prüfung des Blutserums der Dysenteriekranken auf Agglutinationsfähigkeit gegenüber nahestehenden Bakterienarten.

Allerdings kann nur ein hochwertiges Tierimmunserum durch die Agglutinationsprobe den Beweis des spezifischen Charakters des Erregers bringen; die Agglutinationsprüfungen des Rekonvaleszenten- und Krankenserums waren jedoch insofern von Bedeutung, als der Agglutinationstitrewert, der die Diagnose Ruhr klinisch erhärtet, festgestellt werden mußte.

Wir haben im Einklang mit anderen mit der Ruhrforschung vertrauten Untersuchern den Titrewert von 1 : 50 als Grenzwert angesehen. Unter diesem Grenzwert liegende positive Agglutinationswerte sprechen beim Fehlen klinischer Symptome nicht für eine dysenterische Infektion; eine Reihe der Bakterien der Typhus-Coligruppe kann in Verdünnungen unter diesem Grenzwert agglutiniert werden. Es galt nun noch durch weitere Untersuchungen zu entscheiden, ob oberhalb dieser Konzentration von 1 : 50 dem Ruhrbazillus verwandte Stämme agglutiniert wurden. Zudem war das Serum der Kranken, die nachweislich mit dem Shiga-Kruseschen Bakterium infiziert waren, auch auf seine Agglutinationsfähigkeit gegenüber den übrigen Ruhrstämmen, speziell dem Typus Flexner-(Manila), zu prüfen.

In unsere Untersuchungen wurde ein Coli stamm, ein Typhusstamm, ein Bact. vulgare stamm, Bact. paratyphi A und B und die Dysenteriestämme Shiga, Kruse, Müller (Steiermark) und Flexner (Manila) gezogen. In den vorstehenden Tabellen der Agglutinationsprüfung bei 10 Dysenteriekranken sind bereits die Agglutinationswerte für die Mehrzahl der angeführten Bakterienstämme niedergelegt.

Im ganzen wurden 24 Dysenteriesera, die sämtlich den Shiga-Krusestamm (und damit zugleich den identischen Müllerschen Stamm) in Verdünnungen von 1 : 50 und darüber agglutinierten, auf ihr Agglutinationsvermögen gegenüber den erwähnten Stämmen geprüft. Auch hierbei wurde die mikroskopische Methode der Agglutinationsprüfung der makroskopischen vorgezogen.

In keinem einzigen der 24 Fälle von Ruhrkranken, die mit dem Shiga-Kruseschen Bazillus infiziert waren, wurde eine Agglutinationsfähigkeit des Blutserums gegenüber Bact. coli, Bact. typhi, Bact. paratyphi A und B und Bact. vulgare gefunden, die den Titrewert von 1 : 50 erreicht hätte. Allerdings wurden gegenüber der einen oder anderen Bakterienart in seltenen Fällen Titrewerte von 1 : 20 erreicht;

in zwei Fällen wurde Bact. coli noch bei 1 : 40 durch Ruhrsera agglutiniert, in einem Fall Bact. vulgare noch bei einer Verdünnung von 1 : 40. Auch Vibrio cholerae, das in einigen Fällen in die Untersuchung gezogen wurde, kam niemals bei 1 : 50 zur Agglutinierung. In allen diesen Fällen betrug die Agglutinationskraft des Ruhrserums 1 : 50, gewöhnlich waren weit höhere Agglutinationstitrewerte zu verzeichnen. Aus allem geht hervor, daß mittelst der Agglutinations-Prüfung des Krankenserums bei der bazillären Dysenterie nur die spezifischen Krankheitserreger agglutiniert werden, daß ferner die Verdünnung 1 : 50 für die diagnostische Entscheidung maßgebend ist, soweit es sich um Infektionen mit dem Erreger der Shiga-Krusegruppe und von 1 : 100 mit dem Flexnertypus handelt.

Zur Agglutinationsprüfung der Krankensera wurden weiter die Stämme Shiga, Kruse, Müller, Flexner (Philippinen) und einige von mir aus Dejektionen Ruhrkranker (Stamm Barmen) gezüchtete Stämme benutzt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurden die Stämme Shiga, Kruse, Müller, Barmen in ziemlich gleichhohen Titrewerten agglutiniert, während meist der Flexnersche Stamm in weit niedrigeren Titrewerten agglutiniert wurde. Daraus ließ sich der Schluß ziehen, daß der Flexnersche Stamm jedenfalls nicht der Erreger der von mir beobachteten Dysenterieepidemie war. Immerhin wurde in 7 Fällen von 24 der Flexnersche Stamm in überraschend hoher Serumverdünnung agglutiniert, die die Konzentration von 1 : 50 zum Teil erheblich überstiegen. In 2 von mir beobachteten Fällen wurde der Flexnersche Stamm sogar in höheren Serumkonzentrationen zur Agglutination gebracht als die Bazillen der Shiga-Krusegruppe, so daß nach dem Ausfall dieser biologischen Serumprüfung der Schluß auf eine Infektion mit Flexnerbazillen möglich erschien, wenn nicht in diesen beiden Fällen die exakte kulturelle Untersuchung eine Infektion mit einem typischen Erreger der Shiga-Krusegruppe ergeben hätte.

Wir können daher nach dem Ausfall dieser Serumprüfungen die Agglutination durch das Krankenserum nicht als eine absolut sichere diagnostische Methode bezeichnen. Hin und wieder werden Ruhrstämme, die mit dem Stamm, der die Infektion veranlaßte, zwar verwandt, jedoch nicht identisch sind, in hohen Serumkonzen-

trationen agglutiniert, so daß diagnostische Schlüsse allein auf Grund der Serumprüfung zu Irrtümern führen würden. Der Castellanische Absorptionsversuch könnte in solchen Fällen zur Entscheidung führen. Nach Kruse, Rittershaus, Kemp und Metz gibt dieser Versuch jedoch bei Ruhrkranken und -Rekonvaleszentenseris kein klares Resultat und kann daher nicht zur Differentialdiagnose herangezogen werden. Die Agglutination durch das hochwertige tierische Immunserum vermag erst die bakteriologische Fäcesdiagnose zu erhärten.

Meine Befunde bei den Serumuntersuchungen der Ruhrkranken auf agglutinierende Fähigkeiten stimmen im wesentlichen mit denen der anderen Autoren überein. Meist finden wir die Angabe verzeichnet, daß das Blut der Kranken nicht vor dem 7. Tag von Beginn der Erkrankung ab gerechnet, die Ruhrbazillen noch in stärkerer Verdünnung zu agglutinieren vermag, daß aber diese Erscheinung nicht konstant sei. Shiga gab an, daß das Agglutinationsvermögen in allen Fällen, die zur Heilung neigten, vorhanden war, ebenso in der Rekonvaleszenz, daß es hingegen schwach ausgeprägt war oder fehlte in schweren und infausten Fällen. Diese Angabe Shigas kann ich keineswegs bestätigen. Doch kann der Angabe zugestimmt werden, daß für die Diagnose frischer Fälle die Agglutinierung kaum in Betracht kommt, da die Agglutinationswirkung des Serums erst relativ spät auftritt und die klinische Diagnose die richtige Diagnose eher stellen läßt. Nur für die zweifelhaften, in Rekonvaleszenz befindlichen oder schon abgeheilten Fälle vermag die Agglutination durch das Serum öfter gute Dienste zu leisten.

Die Mitagglutination der Stämme vom Flexner- oder Y-Typus ist besonders bei Kranken, die mit dem Shiga-Krusestamm infiziert sind, bemerkbar. Der Agglutinationstitre erreicht hierbei den fremden Stämmen gegenüber oft eine bedeutende Höhe.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn eine Erkrankung, veranlaßt durch den Flexner- oder Y-Typus, vorliegt. Hierbei ist nach der Mehrzahl der Untersucher von einem konstanten Vorkommen einer Mitagglutination des Kruse-Bazillus nicht die Rede, vielmehr sind die diesbezüglichen positiven Befunde nur sehr spärlich. Die Ursache hierfür mag darin liegen, daß Blutserum von Gesunden oder Andersartigkranken spezifische Agglutinine für Flexnerbazillen enthält.

XI. Epidemiologie und Prophylaxe der bazillären Dysenterie.

Die Bazillenruhr ist fast über die ganze bewohnte Erdfläche verbreitet und nimmt wie etwa die Malaria von den Polen nach dem Äquator sowohl an Extensität wie an Intensität zu. Allerdings ist diese Zunahme, wie R. Ruge bemerkt, nicht eine gleichmäßige. In manchen Gegenden geographischer Breite ist das eine Mal die Ruhr sehr stark, das andere Mal verhältnismäßig schwach verbreitet. Die Bodenbeschaffenheit kann hierfür nicht der ausschlaggebende Faktor sein in der Art etwa, daß man dem feuchtwarmen Boden der tropischen Flußniederungen eine die Entwicklung der Ruhr fördernde Eigenschaft zuschreiben könnte. Hirsch wies schon nach, daß sich auf trockenem Sandboden ebenso intensive Ruhrherde fänden, wie auf feuchtwarmem Sumpfboden und die Ruhr gar auf Kalkboden Fuß fassen könnte.

Anders verhält es sich mit dem Einfluß der Wärme auf die Ruhrerkrankung. In gemäßigten wie in heißen Klimaten findet mit der Zunahme der Wärme unzweifelhaft eine Zunahme der Ruhrerkrankungen statt. In Deutschland finden wir meist das Einsetzen von Ruhrepidemien während des Hochsommers und zu Beginn des Herbstes, während in tropischen Gegenden die Ruhrzeiten in den Übergang von den Regen- zu den Trockenzeiten fallen. Die größeren Ruhrepidemien fallen jedoch in die Länder der gemäßigten Zone, während im tropischen Gebiet nach den bisherigen Berichten während der heißen Zeit meist nur eine Zunahme der Erkrankungen ohne epidemischen Charakter zu verzeichnen ist. Allerdings läßt sich über diesen letzten Punkt zurzeit noch wenig aussagen. Die meisten Berichte über tropische Ruhr werfen Amöben- und Bazillendysenterie zusammen. Rogers gab nur an, daß die Amöbenruhr in den Tropen

das ganze Jahr über gleichmäßig vorkäme, während die Bazillenruhr regelmäßig während und nach der Regenzeit eine ganz erhebliche Steigerung erkennen ließ. Man kann wohl ohne Vorbehalt mit R. Ruge darin übereinstimmen, daß die in den nördlichen Ländern für die Epidemiologie der Bazillenruhr festgestellten Tatsachen auch auf die tropische Bazillenruhr übertragen werden dürfen, da der Erreger der tropischen Bazillenruhr den bei uns gefundenen Ruhrbazillen ähnlich, vielleicht auch gleich ist. Somit kann man behaupten, daß die Bazillenruhr eine Krankheit ist, die endemisch in den Tropen herrscht und in den Übergangsperioden zwischen Regen- und Trockenzeiten epidemisch wird.

Die Bazillenruhr wird stets in ruhrfreies Gebiet durch den ruhrkranken Menschen eingeschleppt. Große Hitze, Feuchtigkeit oder schroffe Temperaturwechsel, Erkältungen und dergleichen sind nur als disponierende Schädlichkeiten anzusehen, bedingen jedoch niemals die Entstehung eines ersten Ruhrfalles. Es ist daher erklärlich, daß eine der wichtigsten Maßnahmen im Bekämpfungsplan der Bazillenruhr in der strengsten Isolierung der ersten Ruhrfälle besteht. Es ist und bleibt allerdings noch mit oft großen Schwierigkeiten verknüpft, den Ursprung der Erkrankung in einem bisher von der Ruhr verschont gebliebenen Bezirk einwandsfrei zu erkennen. So erwähnt, um nur ein Beispiel anzuführen, Borntraeger, daß die ersten Ruhrerkrankungen des Jahres 1895 in der Stadt Dirschau ohne Erkenntnis des Ursprungs der Infektion blieben.

Häufiger wurde die Beobachtung gemacht, daß solche sporadischen Fälle, die der ihr eigentlich zukommenden Beachtung meist entgehen, in einem Bezirk ohne Ausläufer bleiben, bis in einem Nachbarbezirk, wie es oft schien, ohne jeden nachweisbaren Zusammenhang frische Fälle auftauchen, um hier erst zum Mittelpunkt der Seuchenverbreitung zu werden.

Welche einzelnen epidemischen Momente dazu beitragen mögen, in dem einen Fall die Seuche in einer fast unübersehbaren Kette von Erkrankungen von einer Einzelinfektion ausgehend erscheinen zu lassen, in dem andern Fall erst hier und da ein Aufflackern einzelner Fälle und erst dann eine Epidemie zu verursachen, ist schwer erklärbar.

Meist mag zur Weiterverbreitung der Dysenterie der Umstand beitragen, daß ein oder eventuell mehrere gutartig verlaufende

Fälle nicht gebührend berücksichtigt und behandelt sind, die dann als „Bazillenträger“ Ursache zur weiteren Fortpflanzung der Krankheit geben.

Bei meinen statistischen Erhebungen über das Vorkommen der Bazillenruhr im Stadtkreis Barmen fiel es mir auf, daß in der Nachbarstadt Elberfeld die in den gleichen Jahren amtlich konstatierten Ruhrfälle an Zahl den Ruhrerkrankungen in Barmen weit unterlegen waren.

Tabelle I.

In Elberfeld, der Schwesterstadt Barmens, erkrankten an Ruhr in den Jahren

1900	1901	1902	1903	1904	
4	4	5	2	1	Personen.

In Barmen erkrankten an Ruhr in den Jahren

1900	1901	1902	1903	1904	
409	474	141	193	57	Personen.

Bei dem engeren Verkehr, der naturgemäß zwischen zwei dichtbevölkerten und verbundenen Nachbargemeinden besteht, erscheinen diese vergleichenden Zahlenwerte überraschend. Sie lehren, daß die Seuche stationär und so gut wie vollkommen beschränkt auf den Stadtkreis Barmen blieb. Aber selbst im Stadtkreis Barmen lokalisierte die Ruhr sich in den einzelnen Jahren hauptsächlich in einzelnen Stadtgegenden, während in anderen Bezirken der Stadt überhaupt keine oder gewissermaßen nur sporadische Ruhrfälle zur Meldung kamen.

Wie sich die Ruhr in Barmen Eingang verschafft hat, konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden. Vielleicht ist die Seuche, wie dies anderweitig eruiert wurde, durch eingewanderte Arbeiter aus den östlichen Provinzen Preußens oder durch Personen aus dem benachbarten rheinisch-westfälischen Industriebezirk, wo sie sich seit 1892 eingenistet hat, eingeschleppt worden. Es mögen auch die ersten Erkrankungsfälle so leichter Natur gewesen sein, daß die Erkrankten keinen Arzt zu Rate gezogen haben und so die Keime in die Arbeitsstätten verschleppten. Jedenfalls waren die Wege der Ansteckung verwischt, als man anfing danach zu forschen, und diese Nachforschungen sind, wenn man bedenkt, wie verwickelt der Verkehr einer Großstadt ist, sehr schwierig.

Seit ihrem ersten Auftreten im Juli 1899 ist die Ruhr aus Barmen nicht mehr vollkommen verschwunden. Ihren Höhepunkt erreichte sie in den folgenden Jahren meist im Spätsommer, und jeder Epidemie machte das Eintreten des Frostes gewöhnlich ein schnelles Ende,

wenngleich auch Einzelerkrankungen in den Wintermonaten noch hin und wieder vorkamen.

Bei den Erwägungen über die Ansteckungswege der Ruhr in Barmen erwies sich weder die Verdächtigung des Trinkwassers als Infektionsquelle als stichhaltig, noch konnte der Nachweis erbracht werden, daß die Verbreitung der Seuche durch infizierte Nahrungsmittel im größeren Umfang erfolgt war.

Als 1903 bekannt wurde, daß in einigen Ortschaften des benachbarten Kreises Schwelm die Ruhr geherrscht habe, glaubte man, hier einen Herd der Krankheit entdeckt zu haben, da zahlreiche Bürger Barmens ihre Milch aus jener Gegend bezogen. Aber auch hier ist man trotz sorgfältiger Nachforschungen nicht über Vermutungen hinausgekommen. Springfeld meint im Gegenteil, daß die Bewohner Schwelms sich regelmäßig ihre Bazillen aus Barmen holten.

So blieb nur die Wahrscheinlichkeit bestehen, daß durch die infizierten Menschen selbst die Dysenterie in einzelne, bisher verschont gebliebene Stadtteile verschleppt wurde. So stellte schon 1899 Köttgen fest, daß in manchen Fällen Ruhrkranke in einem Bezirk, der bisher von der Ruhr verschont geblieben war, vor einer Reihe von Tagen Besuche in dem verseuchten Bezirk gemacht hatten. In dem Vorort Barmens, Hatzfeld, der etwa 30 Minuten vom Zentrum der Stadt entfernt ist, war die Ruhr nachweislich im Juli 1901 durch einen Arbeiter, der in der Stadt erkrankt war, eingeschleppt worden. So mögen auch die wenigen in Elberfeld zur Meldung gekommenen Ruhrfälle entstanden sein.

Soviel steht jedenfalls fest, daß in sehr vielen Fällen um den eingeschleppten Fall eine Familien- oder Hausepidemie entsteht, danach werden die Nachbarhäuser, dann ganze Straßen befallen. Kriege hat in anschaulicher Weise diesen Verbreitungsmodus der Ruhr in Barmen beschrieben.

Ob es nun zur ausgesprochenen Epidemie kommt, hängt im wesentlichen von der Lebensweise der Bevölkerung ab. Bodenbeschaffenheit, Grundwasserstand kommen hierbei nicht in Betracht.

Immer ist es die Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch gewesen, die den Grund dabei zur Entstehung der Epidemie gab. Eine durch ein verseuchtes Wasser entstandene, explosionsartig

aufflammende Ruhrepidemie wurde nicht beobachtet, immer nur eine Kette aneinandergereihter Erkrankungsfälle.

Die Wasserversorgung der Stadt Barmen ist eine durchaus gute; fast die ganze Stadt erhält ihr Trinkwasser durch die städtische Wasserleitung. Hingegen ließen die Hausentwässerungen in einzelnen, am heftigsten durchseuchten Häusern und Straßen viel zu wünschen übrig. Die Hausabwässer flossen in offenen Rinnen über die Höfe von Haus zu Haus; Wasser, in dem die Wäsche Ruhrkranker gereinigt, in dem Nachtgeschirre ausgespült waren. So mußten Ruhrkeime in die Höfe gelangen. Von da trugen sie spielende Kinder oder die Schuhe der Passanten weiter in andere Häuser, wo nun Erkrankung auf Erkrankung folgte. So lassen sich die Straßenepidemien, die Bildung von Seuchenherden, die sich im wesentlichen im Bereich kleinerer Stadtteile hielten, erklären. Wenn auch entfernt liegende Häuser betroffen wurden, so blieb es hier doch in den meisten Fällen bei Einzelerkrankungen.

Heute hat die Kanalisation in Barmen solche Mißstände beseitigt, und diesem Umstand ist gewiß neben der Umsicht der dortigen Sanitätsbehörden die entschiedene Abnahme der Seuche zu verdanken.

Springfeld führt an, daß die Ruhr sich die nicht kanalisierten, peripheren Stadtgebiete aussuchte und nur da haftete, „wo der Schmutz haftet". Seitdem Dortmund kanalisiert sei, habe die Ruhr dort aufgehört.

Vor allem tragen auch ungesunde Wohnungsverhältnisse zur Ausbreitung der Infektionen bei. Wo viele Menschen in einem kleinen Raum hausen, wo 4 bis 5 Familien einen dunklen, engen Abort mit mangelhafter Reinigung, wo sie nur einen Spülstein benutzen, da liegt die Möglichkeit der Weiterverbreitung klar auf der Hand.

Bornträger beschreibt anschaulich die Verbreitungsmöglichkeit der Ruhr auf Grund schlechter Wohnungsverhältnisse. Er stellte fest, daß in den armen Bevölkerungsklassen, die erfahrungsgemäß besonders stark von der Dysenterie heimgesucht waren, mehrere Leute in einem Zimmer, ja in einem gemeinsamen Bett schliefen und zwar Gesunde und Kranke nebeneinander. Auch pflegten die kranken Kinder ihre Stühle meist in der Stube zu entleeren, dabei fand die Reinigung der Stube nur in notdürftigster Weise statt. Es ist klar, daß die Schule ebenfalls zur Verbreitung der Ruhr beitragen kann.

Diese Beobachtungen erklären uns jetzt auch, warum die Ruhr früher sich so furchtbar auf den menschenüberladenen Kriegs- und Sklavenschiffen verbreitete und warum sie stets die unhygienisch gehaltenen Kriegslager begleitete.

Es betrug z. B. im zweiten Jahre des Krimkrieges bei der französischen Armee, die ohne alle hygienischen Maßnahmen lebte, die Zahl der Ruhrkranken 4½ mal so viel als bei der verbündeten englischen Armee, die unter denselben äußeren Bedingungen lebte, aber sich inzwischen Baracken gebaut, Drainagen angelegt und Isolierungen ermöglicht hatte.

Eine Übertragung der Bazillenruhr durch den Erdboden kommt im Grunde nur bei Kindern vor, die auf dem mit Ruhrfäzes verunreinigten Boden spielen.

Weniger Wert werden wir, für die gemäßigten Klimate wenigstens, der Verbreitung der Ruhr durch Staub oder Fliegen beizumessen haben. Nur für manche tropische und subtropische Länder käme diese Verbreitungsmöglichkeit in Betracht; in den Gegenden, in denen Staubstürme und Fliegenplagen herrschen. Der Ruhrerreger kann bis zu 12 Tagen in lufttrockenem Sand lebensfähig bleiben. Cooper und Vedder berichteten aus dem südafrikanischen Krieg über eine derartige Übertragungsart der Ruhr. Auch Roche fand eine Übertragung der Dysenterie in Taku durch die Staubstürme, da die Soldaten trotz des Genusses von destilliertem und filtriertem Wasser zahlreich erkrankten. Daß Fliegen zur Weiterverbreitung der Dysenterie beitragen können, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden. Auché wies experimentell nach, daß Fliegen nach 6 Stunden, nachdem sie auf ruhrbazillenhaltigen Fäzes gesessen, hatten lebensfähige Keime an ihren Beinen und ihrem Rüssel hatten.

Eine Übertragung der Ruhrkeime durch Eßgeschirre ist möglich, wenn auch in seltensten Fällen bisher beobachtet. Bussow beschreibt so die Entstehung einer Spitalepidemie von bazillärer Dysenterie, die durch eine dysenteriekranke Köchin verursacht wurde. Die kurz zuvor ruhrkranke Köchin hatte die Eßgeschirre in die Hand nehmen und füllen müssen und auf diese Weise war eine kleine Hausepidemie, da alle anderen Infektionsmöglichkeiten mit Sicherheit auszuschließen waren, zustande gekommen.

Eine Ansteckungsquelle durch Wasser ist relativ selten. Mir ist in den beiden Barmer Dysenterieepidemien vom Jahre 1904/05

kein Fall einer Verbreitung durch Wasser bekannt geworden. Am leichtesten dürfte die Wasserinfektion in Feldzügen stattfinden, wo unter Umständen nur wenig Wasser zur Hand ist, viele Leute das wenige Trinkwasser benutzen und besonders Ruhrkranke mit dem Wasser in Kontakt kommen. Dörr berichtete über ein solches Beispiel von Wasserinfektion im Jahre 1902, bei der ruhrkranke Kinder von Zigeunern das Wasser verunreinigt hatten. Auch die Döberitzer Ruhrepidemie war nach Ruges Ansicht auf eine Wasserinfektion mit Wahrscheinlichkeit zurückzuführen.

Weil, Deycke und Reschad, Korentschewsky, Hillebrecht, Faichnie, Shiga beobachteten eine Ruhrentstehung durch Wasserinfektion.

Andererseits betont Borntraeger, daß die Danziger Wasserleitung während der dortigen Epidemie nicht als Träger der Ansteckung anzusehen war. Das gleiche galt für die Tilsiter und die Barmer Epidemie.

Eher verbreiten naturgemäß die Abwässer die Bazillenruhr. Dafür lieferte Kriege während der Barmer Dysenterie reichliche Beispiele. Die Hauswässer, in denen Ruhrwäsche gewaschen wurde, liefen in offenen Rinnen, in denen die Kinder spielten.

Die Einschleppung der Bazillenruhr in ein zuvor ruhrfreies Gebiet geschieht durch den ruhrkranken Menschen. Alle früher als Epidemieursachen beschuldigten Tatsachen, große Hitze, Feuchtigkeit oder umgekehrt große Dürre, schroffe Temperaturwechsel, soziales Elend, Erkrankungen usw. bedingen niemals die Entstehung eines ersten Ruhrfalls. Der Ruhrkranke ist es nun nicht vorwiegend, der die Ruhr einschleppt, namentlich der Leichtkranke, der Rekonvaleszent und der scheinbar gesunde Bazillenträger verbreiten die Dysenterie.

So konnte Conradi die Bazillen fast in der Hälfte seiner Ruhrkranken noch in den Schleimklümpchen, die dem sonst normal aussehenden festen Stuhl anhafteten, isolieren und zwar bei 11 Leichterkrankten in der Mitte bis zum Ende der zweiten Krankheitswoche. Bei 5 Leichterkrankten wies er die Keime noch innerhalb der dritten Krankheitswoche nach; bei 6 Mittelschwererkrankten innerhalb der dritten Krankheitswoche, bei 1 Leichterkrankten am Anfang der vierten Woche und bei 4 Mittelschwererkrankten noch am Anfang der vierten Krankheitswoche.

Zudem fand Conradi noch bei Personen, deren Entleerungen in jeder Beziehung normal geworden waren, in der 2.—4. Krankheitswoche Ruhrbazillen. Diese Beobachtungen stimmen mit den Feststellungen anderer Untersucher gut überein.

Conradi kommt somit zu dem Schluß, daß in der Regel jeder Ruhrkranke wenigstens 1—2 Wochen lang über die Zeit der Krankheitserscheinungen hinaus sich infektionstüchtig erhält. Doch ist wohl anzunehmen, daß infolge der festen Beschaffenheit der Stühle und der geringen Anzahl der ausgeschiedenen Bazillen die Ansteckungsfähigkeit keine zu große Rolle spielt.

Simon, der umfassendere Untersuchungen bei ehemaligen Ruhrkranken anstellte, kam zu dem Ergebnis, daß 3 Monate nach einer beendeten Y-Ruhrepidemie bei 4 von seinerzeit 55 auch bakteriologisch bestätigten Ruhrfällen = 7,2% wieder Y-Bazillen gefunden wurden. Von diesen 4 Dauerausscheidern waren 2 Abortiv-, 2 ganz leichte Ruhrfälle. Die nachgewiesene Dauer der Bazillenausscheidung hat bei den 4 Leuten im Durchschnitt 294 Tage betragen. Simon kommt zu dem Schluß, daß die Soldaten, die Ruhr überstanden haben oder einmal als Bazillenträger ermittelt sind, während ihrer ganzen Dienstzeit monatlich einmal auf Anwesenheit von Ruhrbazillen im Stuhl untersucht werden müssen.

Nach Kruses Angaben ist es bei Ruhrrezidiven relativ leicht, die Bazillen nachzuweisen. Kruse führt einen Fall an, der in Bonn an Ruhr wiedererkrankte, nachdem er 2 Jahre zuvor in Barmen sich infiziert und seitdem ab und zu Rückfälle erlitten hatte. Solche Ruhrrezidive sind also ebenso ansteckend wie die ersten Erkrankungen. Sie sind vielleicht gefährlicher, da diese Personen an die Krankheit schon gewöhnt sind und sie daher weniger beachten.

Man hat beobachtet, daß gegen Ende einer Ruhrepidemie die leichten Fälle häufiger sind (Jehle, Leiner) und besonders in der kühleren Jahreszeit verläuft die Ruhr gern unter so leichten Symptomen, daß Shiga von einer „Winterdiarrhoe" sprach.

Dauerausscheider sind nur in ganz vereinzelten Fällen bekannt geworden. Über echte gesunde Bazillenträger ist nicht viel bekannt, wenigstens ergaben die exakten Kruseschen Untersuchungen und die von M. Wollstein, daß weder Dysenterie- noch Pseudodysenteriebazillen in den Entleerungen gesunder oder an

anderen Krankheiten leidender Personen vorkommen. Duval, Jehle und Charleton, Conradi berichteten über Bazillenträger bei der Ruhr. Wenn jedoch in diesen Fällen nicht schleimigblutige oder rein schleimige diarrhöeische Entleerungen vorliegen, dürfte die Ansteckungsquelle durch solche Bazillenträger nicht allzu hoch zu veranschlagen sein.

Dauerausscheider sind bereits von einer größeren Zahl von Untersuchern eruiert worden. (Pfuhl, Eckert, Lentz, Kruse, Negri und Pane, Lucksch, Hillebrecht und Bofinger, Küster, Heuser). Kruse weist darauf hin, daß man es sich bei schleimigen Beimengungen in den Stühlen von chronischen Ruhrkranken, Rekonvaleszenten und Dauerausscheidern zur Pflicht machen sollte, solche Individuen als ruhrverdächtig anzugeben. Besonders gilt das für an Enteritis follicularis leidenden Kindern, für die an Dickdarmkatarrhen leidenden Geisteskranken und manche sporadische Diarrhöen. In solchen Fällen hat man es gewöhnlich mit „Pseudodysenterie" zu tun.

Im allgemeinen ist die Gefahr, die der Umgebung aus der Ausscheidung der Ruhrerreger durch Rekonvaleszenten, Dauerausscheider und Bazillenträger erwächst, eine geringe, weil die Zahl der Bazillen in den Stühlen und der bazillenhaltigen Stühle selbst zu unbedeutend ist. Wirkliche Gefahr entsteht nach Kruse erst dann, wenn es zu einem Rückfall oder bei einem Bazillenträger etwa zu einem ersten Anfall von Ruhr (was jedoch bislang noch nicht beobachtet wurde) kommt. In einem solchen Fall sind natürlich dieselben polizeilichen Maßnahmen (Anzeigepflicht, Absonderung, Desinfektion), die man auch sonst bei der Ruhr anwendet, durchzuführen. Doch ist in einigem Gegensatz zu Kruses Annahme festgestellt worden, daß auch in rezidivfreien Intervallen von den Dauerausscheidern Ruhrbazillen abgesondert werden können. In der Regel handelt es sich bei diesen Dauerausscheidern nicht um vollständig Gesunde, sondern um chronisch Kranke, die nur gelegentlich unter einer oft nur geringen Neigung zu leichten Durchfällen zu leiden haben.

Kruse rät, den Gehalt des Stuhls von schleimigen Beimischungen zum Maßstab für etwaige sanitätspolizeiliche Vorschriften zu machen. Eine ständige ärztliche Beobachtung der Dauerausscheider und der öfter rezidivierenden Fälle wird sich schwerlich durchführen lassen. Wichtig ist es vor allem, daß die Ärzte mehr als bisher ihre Aufmerk-

samkeit auf die Fälle von sporadischer Ruhr, von Anstaltsruhr und der Enteritis follicularis der Kinder lenken.

Die Stätte der Vermehrung der Ruhrbazillen bei den Dauerausscheidern ist die Darmwand, vor allem die atonischen Darmgeschwüre. Die Gallenblase kommt bei der Ruhr in dieser Frage nicht in Betracht, was auch von Vincent experimentell nachgewiesen wurde.

Die Witterungsverhältnisse pflegen bei dem Auftreten und der Verbreitung der Bazillenruhr eine bemerkenswerte Rolle zu spielen. In den Tropen, in denen die Ruhr endemisch herrscht, treten Epidemien gewöhnlich in den Übergangszeiten zwischen Regen- und Trockenperioden auf. In den gemäßigten Klimaten, so in Deutschland, finden wir Ruhrepidemien etwa von den Monaten Juni—Juli bis in den Spätherbst, ja bis November—Dezember zuweilen vor. Es ist schwer zu deuten, ob die epidemische Verbreitung der Ruhr zu diesen Zeiten infolge der gesteigerten Disposition durch Erkältungen, Darmkatarrhe und Durchnässungen entsteht, oder ob der Dysenteriebazillus dann bessere Lebensbedingungen in der Außenwelt findet. Borntraeger verdanken wir insbesondere exakte Angaben über die Witterungsverhältnisse während der Ruhrepidemien im Regierungsbezirk Danzig. Aus diesen Mitteilungen geht hervor, daß die ruhrreichsten Jahre mittelwarm oder sogar kühl waren, die voraufgehenden Winter waren nicht ungewöhnlich milde, wenn auch, abgesehen von einem sehr kalten Februar im Jahre 1886, nicht besonders kalt. In den nassen Jahren 1885, 1887, 1888, 1890, 1893, 1894 war weniger Ruhr. Die Bewölkung war mittelmäßig in den Ruhrjahren.

Doch glaubt Borntraeger aus seinen Daten nicht einheitliche Schlüsse ziehen zu können, um das Auftreten und die Verbreitung der Ruhrepidemien zu erklären. Wie wenig aber die Witterung allein für das Auftreten von Epidemien maßgebend sein kann, bewies, was Borntraeger noch hervorhebt, die Tatsache, daß die Danzig benachbarten Bezirke Königsberg, Gumbinnen und selbst Marienwerder andere Akmen der Ruhrausbreitung hatten als Danzig; „denn in allen drei Bezirken waren die Jahre 1893 und 1894 schlimm, die für Danzig günstig waren."

Die Anschwellung der Ruhrepidemien im Spätsommer hat wahrscheinlich eine Reihe von Ursachen. Mit der beginnenden Kälte geht die Mehrzahl der Bazillen zugrunde und nur ein kleiner Teil vermag sich außerhalb des Körpers zu halten,

in der überwiegenden Mehrheit der Fälle werden jedoch neben neu eingeschleppten Fällen Bazillenträger zum Aufflackern der Epidemie beitragen. Und in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern konnte auch ich die bestimmte Beobachtung machen, daß sich einzelne Ruhrfälle durch den Winter und das Frühjahr hinschleppen, die dann zur Quelle der neuen sommerlichen Epidemien werden können. Der Krusesche Vorschlag, durch sorgfältige sanitätspolizeiliche Behandlung der Winterfälle den Wiederausbruch in einzelnen Ortschaften zu verhüten, erscheint daher beherzigenswert.

Daß die Ruhr keineswegs eine an die warme Jahreszeit gebundene Krankheit ist, beweisen Ruhrepidemien, die mitten im Winter zur Beobachtung kamen. (Zinßer.)

Jedoch trifft dies, wie Springfeld bemerkt, nicht für alle Fälle zu, wenigstens läßt sich ein Zusammenhang nicht immer nachweisen, und es müßte vielleicht die Annahme nicht so ganz abgewiesen werden, daß die Keime sich auch außerhalb des menschlichen Körpers halten können. Daß gerade die Bergleute im rheinisch-westfälischen Industriebezirk vorzugsweise befallen werden, weist nach Springfeld vielleicht auf ein Überwintern der Keime in den Gruben hin. Daß es im Winter höchstens zu vereinzelten Hausepidemien kommt, fände seine Erklärung darin, daß die Mehrzahl der Keime in der Kälte vernichtet wird, während nur einzelne Bakterien sich innerhalb des Hauses halten können und zu Kontaktinfektionen führen. Im Sommer dagegen sind die Bedingungen für das Zustandekommen von Kontaktinfektionen wohl weit reichlicher gegeben. Die Ausführungen Springfelds sind in einem wesentlichen Punkt zu bemängeln. Ein Gedeihen der Ruhrbazillen in der Außenwelt scheint nur unter den allergünstigsten Bedingungen möglich zu sein. Aus Ruhrentleerungen, die einen bis zwei Tage zumal noch in der sommerlichen Hitze stehen gelassen werden, lassen sich infolge der Überwucherung der Ruhrkeime die spezifischen Bazillen kaum noch nachweisen. Oberflächlich angetrocknet an Baumwolle, Leinwand und Wolle werden sie weniger leicht vernichtet. Ein Fortkommen der Ruhrbazillen in der Außenwelt ist daher nur für recht kurze Zeit annehmbar. Die Erfahrung jedoch, daß es eine zeitliche Disposition für die Bazillenruhr gibt, bleibt trotz der mangelnden Erklärung bestehen.

Neben dieser zeitlichen Disposition wäre noch kurz die per-

sönliche Disposition zu streifen. Daß Soldaten in Manövern, in Feldzügen der Ruhrgefahr leichter ausgesetzt sind, ist wohl erklärlich. Daß Geschwächte, Rekonvaleszenten, Greise und Kinder leichter und meist auch heftiger von der Ruhr angegriffen werden, ist ebenso verständlich. Geisteskranke, wie eine auf niederer Entwicklungsstufe stehende Bevölkerung werden infolge von mangelndem Reinlichkeitssinn eher der Infektion ausgesetzt sein. Bekannt ist so, daß in Industriebezirken die Arbeiter leichter der Dysenterie zum Opfer fallen.

Über die Verbreitung der Ruhr in Barmen auf die einzelnen Monate erfahren wir manches aus den Notizen Krieges, des Kreisarztes der Stadt. In Barmen nistete sich die Ruhr im Sommer 1899 ein. Sie erreichte Mitte September in diesem Jahre ihren Höhepunkt mit 130 angezeigten Erkrankungen und fiel von da schnell wieder ab, bis Ende Oktober nur noch drei neue Erkrankungen gemeldet wurden. Doch erlosch jetzt die Seuche nicht vollständig, sondern es kamen auch im November und Dezember noch einzelne Erkrankungen vor. Im Jahr 1900 begann die Epidemie wieder in der zweiten Hälfte des Juli und erreichte im September mit 47 bezw. 48 Fällen pro Woche ihren Höhepunkt. Ganz ähnlich war der Verlauf 1901. In den folgenden Jahren war nach Kriege ein wesentlicher Nachlaß zu verzeichnen.

Das regelmäßige An- und Abschwellen der Seuche in den Sommer- und Herbstmonaten erklärt sich, wie Kriege annimmt, am einfachsten dadurch, daß die Disposition zu vielen Verdauungskrankheiten in dieser Jahreszeit allgemein gesteigert ist.

Über den Einfluß der Witterungsverhältnisse auf die Verbreitung der Ruhr herrschen noch einige Unklarheiten, die zum größten Teil durch die mangelhafte Trennung von Amöben- und Bazillendysenterie bedingt sind. Soweit mir bekannt, gibt nur Rogers an, daß die Amöbenruhr das ganze Jahr über in tropischem Klima gleichmäßig vorkäme, während die Bazillenruhr regelmäßig während und nach der Regenzeit eine sehr erhebliche Steigerung erkennen ließe. Danach entspräche das epidemiologische Verhalten der in den Tropen vorkommenden Ruhr dem der Dysenterie der gemäßigten Klimate.

Bei meinen Studien über die Beziehungen der Barmer Ruhrerkrankungen zu den Witterungsverhältnissen, in denen ich die Jahre

1899—1904 berücksichtigte, erhielt ich durch gütige Vermittlung des Statistischen Amtes in Elberfeld und des meteorologischen Observatoriums in Aachen diese tabellarischen Aufzeichnungen:

Die ruhrreichsten Jahre, 1899, 1900 und 1901, waren in den Sommermonaten recht warm. Sie brachten vom Juli bis zum November Durchschnittstemperaturen von 16,1°, 16° und 16,8° C. und 54, 60 und 45 Regentage. In diesen Jahren erkrankten 1470 Personen, in den beiden folgenden, 1902 und 1903, nur 334. Diese beiden Jahre aber waren reich an kühlen Tagen. Sie hatten in den „Ruhrmonaten" durchschnittlich nur 14,6° bezw. 15° C. und 74 bezw. 77 Niederschlagstage. Vielleicht dürften auch diese modifizierten Witterungsverhältnisse zur Abnahme der Epidemie geführt haben, wenngleich bemerkt werden muß, daß die schlimmen Erfahrungen der vorhergehenden Jahre zu wirksamen Vorsichtsmaßregeln führten. Den eingreifenden sanitätspolizeilichen Maßnahmen mag es zum Teil noch zuzuschreiben sein, daß die Ruhr im Jahre 1904, das sich durch einen sehr warmen und recht trockenen Sommer (41 Regentage) auszeichnete, nur 57 Dysenteriefälle brachte. Aber auch in den Wintermonaten verschwand die Ruhr nicht vollkommen, wenngleich es auch bei Einzelfällen blieb.

Die kleinste Zahl von Ruhrerkrankungen weisen in den 6 Jahren die Monate Dezember (7 Erkrankungen) auf, dann folgen Mai (mit 11 Fällen), Februar (mit 17 Fällen), Januar (mit 20), April (mit 20 Fällen) und November (mit 29 Erkrankungen). Obenan stehen die Monate August (mit 687 Fällen), während die Juli- und Oktobermonate nur 181 bezw. 197 Erkrankungsfälle aufwiesen.

Danach ergibt sich also, daß die Ruhr eine Seuche des Spätsommers ist und daß die Witterungsverhältnisse in der Art die Ausbreitung der Epidemie beeinflussen, daß warme Sommer die Entwicklung der Ruhr befördern, kühle eine mehr hemmende Wirkung entfalten und der eintretende Winter den epidemischen Charakter der Erkrankung nimmt.

Die Verbreitungsweise der Bazillenruhr bietet nicht die gleichen charakteristischen Erscheinungen wie etwa die der Malaria. Wir finden die Malaria auf ganz bestimmte Gebiete lokalisiert, während die Bazillenruhr in den verschiedensten Gegenden vorkommt. In manchen Gebieten gleicher geographischer Breite ist

Tabelle II.

Luftwärme, Zahl der Tage mit Niederschlägen, Niederschlagshöhen im Wuppertal und Erkrankungen an Ruhr in Barmen in den Jahren 1899 bis 1904.

	1899				1900				1901				1902				1903				1904				Von 1899—1904 erkrankten in den einzelnen Monaten
	Temperatur Grad Celsius	Zahl der Niederschlagstage	Niederschlagshöhe in mm	Zahl der Erkrankungen	Temperatur	Zahl der Niederschlagstage	Niederschlagshöhe	Zahl der Erkrankungen	Temperatur	Zahl der Niederschlagstage	Niederschlagshöhe	Zahl der Erkrankungen	Temperatur	Zahl der Niederschlagstage	Niederschlagshöhe	Zahl der Erkrankungen	Temperatur	Zahl der Niederschlagstage	Niederschlagshöhe	Zahl der Erkrankungen	Temperatur	Zahl der Niederschlagstage	Niederschlagshöhe	Zahl der Erkrankungen	
Januar	4,7	20	154	—	3,9	25	165	4	6,2	11	77	5	4,8	23	112	1	3,8	15	85	3	1,6	12	68	7	20
Februar	5,9	11	52	—	3,9	16	102	1	0,3	19	77	3	2,3	5	43	6	6,0	18	84	7	3,7	22	115	—	17
März	5,8	13	55	—	4,1	14	27	1	4,0	18	117	5	6,7	17	109	6	8,3	16	87	6	5,3	16	92	8	26
April	9,4	23	152	—	8,7	16	73	1	10,0	16	136	4	10,8	12	36	2	6,4	26	139	11	11,8	15	65	2	20
Mai	13,2	23	109	—	12,9	10	57	1	12,2	7	29	5	10,9	25	92	3	15,1	13	78	1	14,9	14	53	1	11
Juni	17,3	10	35	—	17,3	15	101	—	17,2	12	100	4	17,8	14	94	9	16,9	9	42	4	17,1	13	53	4	21
Juli	19,8	13	157	12	20,7	15	126	33	21,4	9	43	68	17,8	18	148	24	16,6	19	176	36	20,8	10	39	8	181
August	20,0	6	22	125	17,4	17	177	148	18,3	10	108	247	16,3	21	91	42	15,7	22	134	67	18,5	8	50	16	645
September	14,5	24	178	382	15,1	9	36	149	15,6	13	121	84	14,9	14	72	35	16,0	13	103	28	14,2	9	40	9	687
Oktober	10,3	11	55	56	10,9	19	134	67	11,6	13	139	37	9,6	21	130	10	12,1	23	123	25	9,7	14	84	2	197
November	9,1	15	60	10	7,3	17	52	3	5,9	17	159	12	6,0	14	37	2	6,1	17	152	2	4,5	16	103	—	29
Dezember	0,5	15	69	2	5,6	20	130	1	3,2	16	111	—	1,4	16	133	1	2,4	6	38	3	4,5	16	113	—	7
Jahresmittel	10,8				10,6				10,4				9,9				10,4				10,5				
Jahressumme		184	1098	587		193	1180	409		161	1217	474		200	1087	141		197	1241	193		165	875	57	1861

Die angegebenen Mitteltemperaturen scheinen den normalen Wert etwas zu übersteigen.

das eine Mal die Ruhr außerordentlich stark, das andere Mal verhältnismäßig schwach verbreitet. Sehen wir von einzelnen, mehr sporadisch verlaufenden Epidemien ab, so können wir auf deutschem Gebiet nur noch zwei Ruhrherde verzeichnen, die allerdings augenblicklich dem Erlöschen nahe oder schon ganz erloschen sind: der rheinisch-westfälische Industriebezirk und die längere Zeit in der Umgebung von Danzig herrschende endemische Ruhr.

Die Statistiken über die geographische Verbreitung der Dysenterie kranken fast sämtlich an dem Fehler, daß eine einheitliche Statistik über die Bazillenruhr bislang nicht aufgestellt und so Amöbendysenterie und Bazillenruhr zusammengeworfen wurden. Vielfach war zudem eine Statistik der Bazillenruhr nicht möglich, da in den Tropen öfter Amöbenruhr zusammen mit Bazillendysenterie vorkommen kann. Eingehendere statistische Aufzeichnungen über die Verbreitung der Ruhr verdanken wir Ruge. In ganz Indien erkrankten so von den dortselbst stationierten Truppen an Ruhr im Jahre 1900: 2,58% mit 3,7% Mortalität, im Jahre 1901 2,13% mit 4,8% Mortalität. Der englische Sanitätsbericht für Aden gibt 4½% Ruhrmorbidität mit 2,1% Mortalität an. In Indien waren die verschiedenen Landschaften in sehr differenter Weise an Ruhr erkrankt. Am meisten litt die nächste Umgebung von Calcutta, der Presidency-Distrikt. Ihm schlossen sich in absteigender Linie Deesa, Secunderabad und Mhow an, während die hochgelegenen nordwestlichen Provinzen wie Peschawar, Raval Findi und Quetta nur $^1/_5$—$^1/_4$ so viel Erkrankungen aufzuweisen hatten. In ganz Indien waren Morbidität und Mortalität im 3. und 4. Vierteljahr während der Monsunzeit am höchsten. (Ruge.) Es ist mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß es sich in der Mehrzahl dieser Statistiken um Amöbendysenterie handelt.

Daß jedoch in Indien und speziell in Ceylon auch Bazillenruhr vorkommt, beweisen außer den etwas unsicheren Angaben von Buchanan die exakten Untersuchungen Castellanis. Bei der sogenannten Hill-Diarrhoea handelt es sich nach den Beobachtungen van der Scheers nicht um Dysenterie, sondern um eine selbständige Dünndarmerkrankung.

In noch stärkerem Grade als in Vorderindien ist die Dysenterie in den indischen Besitzungen der Franzosen (Cambodscha, Siam, Cochinchina, Annam und Tonkin) vertreten. Auch hier scheint die

Bazillenruhr vorzuherrschen, wenngleich hierüber exaktere Angaben nicht vorliegen.

Genauere Berichte besitzen wir nach Ruge über die Ruhr auf den Philippinen seit der Besitzergreifung dieser Inseln durch die Amerikaner. Curry bezeichnet die hier herrschende Ruhr als die verheerendste Krankheit. Er berechnet, wie Ruge in seiner Arbeit anführt, den Zugang an Dysenteriekranken im Lazarett zu Manila (August 1898 bis Juni 1900) auf 3000 Fälle, von denen 34% der Bazillendysenterie (Typus Flexner) angehörten.

Die Berichte über Ruhr im malaiischen Archipel sprechen meist von Amöbendysenterien. In den nördlichen chinesischen Gebieten kommt sowohl Amöben- wie Bazillenruhr vor.

Über die japanische Bazillenruhr sind wir von Shiga genauer unterrichtet worden. In Japan ist die fast alljährlich vom Juni bis Dezember epidemisch auftretende Bazillendysenterie die vorherrschende Ruhrart, während die Amöbenruhr nur in einzelnen Fällen vorkommt.

Weniger genaue Angaben über die Ruhrformen haben wir in Afrika zu verzeichnen. In Ägypten ist, wie Kochs, Kartulis und Kruses und Pasquales Untersuchungen lehrten, die Amöbenruhr weit verbreitet. Doch scheint auch, wie wenige Beobachtungen zeigten, die Bazillenruhr hier aufzutreten. In Ostafrika scheint die Amöbenruhr heimisch zu sein. In Südafrika scheinen die vom Oktober bis zum April epidemischen Ruhrformen der Bazillenruhr zuzugehören. In Senegambien wieder ist die Amöbenruhr vorherrschend wie in Algier.

In Nordamerika herrscht meist die Bazillenruhr vor, während nur einzelne Fälle von Amöbenruhr bekannt sind. In Zentralamerika dagegen und Südamerika scheint die Amöbenruhr weiter verbreitet zu sein. Über die Ruhrformen in Australien und den benachbarten Inseln läßt sich nur berichten, daß die Amöbenruhr wahrscheinlich die häufigere ist.

Die Ruhr ist abgesehen von ihrer epidemischen Verbreitung in den verschiedensten Weltgegenden vornehmlich eine der gefährlichsten Kriegsseuchen. Es ist ja schwer, nach den Berichten der Vorzeit festzustellen, welche Krankheiten die hohe Sterblichkeit bei jedem einzelnen Krieg hervorriefen, doch können wir ungefähr wenigstens schätzen, daß der Verlust früherer Kriege durch Krankheiten sechsmal größer war als der durch Waffen. Cholera, Typhus und Pocken sind die drei hauptsächlichsten Kriegsseuchen gewesen.

Der statistische Nachweis über die im Gefolge von Feldzügen auftretende Ruhr konnte naturgemäß erst nach Entdeckung der Ruhrerreger eine Einteilung in spezifische Amöbenerkrankungen des Darmes und spezifisch bazilläre Ruhrformen bringen; doch ist nach der Beschreibung der meisten Ruhrseuchen, die in Feldzügen entstanden sind, die Annahme sehr wahrscheinlich, daß es sich um echt bazilläre Dysenterie gewöhnlich handelte. Allerdings ist eine vollkommene Abgrenzung der eigentlichen Ruhrfälle von schweren oder mittelschweren Darmkatarrhen schwierig zu erbringen.

Die meisten Daten über die Ruhr als Kriegsseuche sind der Arbeit Niedners „Die Kriegsepidemien des 19. Jahrhunderts und ihre Bekämpfung" entnommen.

Während des französischen Feldzuges in Ägypten 1798—1801 betrugen die Verluste an dieser Erkrankung 2468 Mann. Große Opfer forderte die Ruhr auch im preußischen Feldzug 1806/07. In der russischen wie französichen Armee herrschte während des Krieges 1812 die Ruhr, so daß von Kerkhove im August 1812 die Zahl der bis dahin Erkrankten auf 80 000 berechnete. Besondere Ausbreitung erlangte die Dysenterie, wie Niedner schreibt, in den Spitälern von Leipzig 1813, ferner in Torgau wie in Breslau, wo in der Zeit von Mitte September 1813 bis Ende Februar 1814 gegen 1100 Soldaten der Seuche erlagen.

Im Feldzuge der Franzosen in Spanien 1823 war die Ruhr die häufigste Krankheit der französischen Truppen und nahm wiederholt den Charakter einer Epidemie an.

Fast die Hälfte aller Todesfälle war im russisch-türkischen Krieg 1828/29 durch die Ruhr veranlaßt. Oft war hier die Ruhr mit Malaria kompliziert.

Bemerkenswert ist, daß der Versuch, das französische Expeditionsheer auf Mascara 1834 durch reichliche Branntweinlieferungen vor Ruhr zu schützen, die Ruhrempfänglichkeit der Soldaten so erheblich steigerte, daß besonders viele Erkrankungen an Dysenterie beobachtet wurden. Wiederholt brachen, wie Niedner berichtet, in den nach Algier entsandten französischen Expeditionskorps Ruhrepidemien aus, ebenso hatten die englischen Truppen auf ihren indischen Feldzügen viel an Ruhrerkrankungen zu leiden.

Vor Sebastopol erkrankten in der französischen Armee im ganzen 6105 Mann. Im Dezember und Januar betrug die Sterblichkeit der

englischen Truppen vor Sebastopol 50,3% der Erkrankten. Infolge der bald eingeleiteten Assanierungsarbeiten nahm die Mortalität jedoch erheblich ab, so daß im Juli 1855 nur noch 5% der Erkrankten starben. Während des ganzen Krimkrieges zählte die englische Armee 7882 = 80,5‰ Erkrankungen und 2143 = 21,9‰ Todesfälle.

Im französisch-italienischen Krieg gegen Österreich vom Jahre 1859 erkrankten auf französischer Seite vom Mai 1859 bis Mai 1861 5812 Mann an Ruhr, davon starben 116 Soldaten. Als Abwehrmaßregel wurde eine Überwachung der Getränke namentlich auf den Märschen angeordnet, und man suchte durch schnelle Evakuation der Kranken der Bildung von Ruhrherden in den Spitälern vorzubeugen. Unter den österreichischen Truppen fand die Ruhr eine noch weit größere Ausdehnung als bei den Franzosen.

Über die Ruhrerkrankungsfälle im amerikanischen Bürgerkrieg 1861—65 erwähnen wir nur soviel, daß sich die südlichen und pazifischen Regionen gegenüber den östlich der Felsengebirge gelegenen nördlicheren Regionen durch eine wesentlich höhere Morbidität und Mortalität auszeichneten. 994,77‰ Erkrankungen mit 10‰ Todesfällen in der Zentralregion entsprachen 646,1‰ Erkrankungen mit 5‰ Todesfällen in der atlantischen Region. In der pazifischen Region, die weniger von kriegerischen Ereignissen heimgesucht wurde, erkrankten 319,64‰ der Mannschaften mit 1‰ Todesfällen an Dysenterie. Mit der Länge des Krieges nahm auch wie sonst die Schwere der Fälle von Dysenterie hier zu; in den Monaten Juli, August und September steigerte sich sowohl die Zahl als auch die Schwere der Fälle. Die Farbigen zeigten eine größere Empfänglichkeit für die Ruhr. Besonders schwer waren die Fälle, die mit Typhus oder Malaria kombiniert waren.

Im dänisch-preußischen wie im österreichisch-preußischen Kriege wurde die Ruhr überhaupt nicht oder nur in recht vereinzelten Fällen beobachtet. N i e d n e r führt dies — vielleicht mit gewissem Recht — auf die erstaunliche Beweglichkeit der kämpfenden Heere zurück, die die Entstehung von Ruhrherden nicht aufkommen läßt.

Exakter sind die vorliegenden Berichte über die Ruhr während des Krieges 1870/71. Zur Zeit der Konzentration der I. und II. Armee im Saartal herrschte eine Dysenterieepidemie in der Garnison Saarlouis und Saarbrücken. Ebenso kam auch in der französischen Armee die Ruhr schon vor Kriegsausbruch vor. An der Hand der sorgfältigen

Statistik läßt sich nun nach Nietner nachweisen, daß die einzelnen deutschen Truppenteile der I. und II. Armee in dem Maße von Ruhr befallen wurden, als sie gezwungen waren, längere oder kürzere Zeit im Saargebiet zu verweilen. Am Ende des Monats August 1870 hatte das IX. Armeekorps 481, das VIII. 313, das VII. 353 Ruhrkranke aufzuweisen. Bei den beiden letzteren Armeekorps war die Ansteckungsgefahr noch dadurch vergrößert worden, daß sie wiederholt gezwungen waren, verlassene, durch die Franzosen mit Ruhr verseuchte Lagerplätze einzunehmen. Im Juli 1870 erkrankten in der I. und II. Armee 46, im August 2554 Mann. — Im ganzen hob sich die Zahl der Ruhrzugänge vor Metz im September auf 34,1, im Oktober auf 37,6‰ und übertraf in diesen beiden Monaten selbst die außerordentlich heftige Typhusepidemie an Ausdehnung. Soldaten aus seuchefreien Landstrichen, wie die schleswig-holsteinschen Mannschaften, zeigten in dieser Zeit eine besonders auffallende Empfänglichkeit für Ruhrerkrankungen.

Auch innerhalb der Festung gelangte, wie Grellois beschreibt, die Ruhr unter der Militär- wie der Zivilbevölkerung zu großer Verbreitung. Das III. Korps wies eine weit geringere Ruhrfrequenz auf, da es während des Vormarsches die Seuchenherde umging. Die Maasarmee hatte im September 11,9, im Oktober 6,8 ‰ Ruhrkranke. Von der deutschen Belagerungsarmee vor Straßburg erkrankten im August 31 = 0,6‰, im September 82 = 1,6‰ und im Oktober 3,6 ‰. In der Stadt starben 122 Menschen an Dysenterie.

Vom November 1870 ab machte sich dann bei allen deutschen Truppenteilen eine Abnahme der Seuche bemerkbar. Im ganzen zählte die Armee 38 652 = 49‰ Erkrankungen und 2380 Todesfälle (der sechste Teil aller überhaupt an Krankheiten Verstorbenen).

Bei den französischen Truppen waren die Ruhrzahlen, wie einzelne Statistiken berichten, noch erheblich größere. Die Lehre, die aus diesen im deutsch-französischen Krieg entstandenen Ruhrepidemien zu entnehmen war, war die, daß ätiologisch Kriegsstrapazen, Witterungs- und Verpflegungseinflüsse eine viel geringere Rolle spielen, als die Gefahr infizierter und überfüllter Quartiere.

Unter den Maßnahmen, die gegen die Dysenterie in diesem Kriege ergriffen wurden, verdient hervorgehoben zu werden, daß eine gründliche Reinigung und Desinfektion der Quartiere unter besonderer Be-

rücksichtigung der Bakterien im Vordergrund stand. Ebenso wurden die Wäsche und die Gebrauchsgegenstände Ruhrkranker genügend desinfiziert. Die wertvollste Maßregel war wohl nach Nietner in der großartigen Evakuation zu erblicken, die die Feld- und Kriegslazarette und so auch die Truppen von den Ruhrkranken befreite.

Eine Umgehung, bezw. eine schnellere Überschreitung des Saartales hätte beim Aufmarsch vielleicht die Epidemie im I. und II. Korps wesentlich beschränken können.

Über die in den einzelnen Feldzügen nach 1870 berichteten Ruhrepidemien bringen wir nur einige wichtigere Daten, die wir Nietners Arbeit entlehnen. Bei der Expedition der Japaner nach Formosa erkrankten von 5990 Mann 246 an Ruhr. Die russische Donau-Armee hatte im türkisch-russischen Kriege 1877/78 im ganzen 34 198 Ruhrerkrankungen = 57,75‰ zu verzeichnen, von denen 95,43 = 16,11‰ starben. Die Kaukasusarmee hatte 22 984 Erkrankungsfälle = 9‰ mit 3552 = 1,5‰ Todesfälle. Auch die Österreicher, die zu dieser Zeit Bosnien und die Herzegowina besetzt hielten, hatten 820 Ruhrfälle, von denen 324 tödlich endeten.

Im Feldzug der Russen gegen die Turkmenen 1880 erkrankten von 14 000 Mann 1836 an Ruhr und 161 Mann erlagen der Seuche.

In allen Feldzügen in Ägypten wurden die englischen Truppen von Ruhrepidemien heimgesucht. Doch kann nicht entschieden werden, ob es sich hierbei um bazilläre Dysenterieformen oder um die in Ägypten heimische Amöbendysenterie gehandelt hat. So zählten z. B. im zweiten Feldzug 1884/85, der zum Entsatze Gordons unternommen wurde, die Engländer bei einer Iststärke von 10 771 Mann noch 124 Ruhrkranke.

Im Jahre 1884 verursachte in Tonkin die Ruhr in dem französischen Heer bei einer Iststärke von 7600 Mann 394 Erkrankungen und 60 Todesfälle (während nur 82 Mann im Felde blieben). Noch größer waren die französischen Verluste an Ruhr in Annam 1886—88, wo ein Bataillon das 2. Zuavenregiments z. B. 312‰ (von 1886—88 gerechnet) Ruhrerkrankungen, das ganze Regiment 21,3‰ Todesfälle aufzuweisen hatte.

Vom Mai bis September 1898 starben im spanisch-amerikanischen Feldzug 393 Mann allein an Ruhr und Diarrhöe.

Die neueren Daten über Ruhrverluste und Ruhrerkrankungen im Burenkrieg, im japanisch-russischen Krieg und im deutschen südwest-

afrikanischen Feldzug sind mir bislang nicht bekannt geworden, doch scheinen nach allen Berichten Ruhrerkrankungen in allen diesen Feldzügen, besonders im japanisch-russischen Krieg, vorgekommen zu sein.

Wenn man die Mitteilungen über die Ursachen der einzelnen in Feldzügen entstandenen Ruhrepidemieen übersieht, so findet man als eine der hauptsächlichsten und wahrscheinlichsten Ursachen angegeben, daß entweder in den einzelnen Truppenteilen Ruhrfälle schon vor Ausbruch des Krieges bekannt waren oder die Ruhr aus verseuchten Gegenden von der Zivilbevölkerung übertragen wurde. So waren die Ruhrerkrankungen im I. und II. Armeekorps 1870/71 wesentlich auf ein Übergreifen der Epidemie auf die Truppen aus den Garnisonen Saarlouis und Saarbrücken zurückzuführen.

Von anderen Ursachen, die entweder als Verbreiter der Seuche oder gar als Ursache fälschlicherweise meist betrachtet wurden, erwähnen wir den Genuß unreifer Früchte, verdächtigen Wassers, Temperaturschwankungen, unzureichende und schlechte Nahrung usw. Meist jedoch beruhte das Umsichgreifen der Ruhr auf Kontaktinfektionen in Lazaretten, Barackenlagern und Ortsunterkünften, in denen schlechte hygienische Verhältnisse herrschten.

Die Mittel, die Ruhr in Kriegen zu bekämpfen, erstreckten sich abgesehen von der diätetischen und medikamentösen Therapie darauf, möglichste Evakuationen der Lazarette zu veranlassen, wodurch in der Tat wiederholt der Seuche Abbruch getan wurde. Außerdem suchte man sorgfältig filtriertes oder abgekochtes Trinkwasser den Soldaten zu bieten, durch Vergraben der Auswurf- und Abfallstoffe die Keime zu vernichten, eine peinliche Reinhaltung und Lüftung der Zelte herbeizuführen und eine gründliche Desinfektion der Wäsche und Gebrauchsgegenstände durchzusetzen.

Wir kommen zu den Morbiditäts- und Mortalitätsziffern bei der bazillären Dysenterie. Unter den akuten Infektionskrankheiten hat die Dysenterie in Deutschland einen allzu wenig beachteten Rang eingenommen; einerseits war die Seuche eben auf eng begrenzte Bezirke lokalisiert, die meist lediglich der Fürsorge der Sanitätspolizei anheimfielen, andererseits mochten sporadisch auftretende Fälle von Ruhr wenig geeignet sein, ein weitergehendes Interesse wachzurufen. Glücklicherweise ist die Ruhrseuche in Deutschland auch an den Orten, in denen sie noch vor einigen Jahren epidemisch herrschte, im Abklingen begriffen, so daß es den Anschein

hat, als ob die Dysenterie in Deutschland nur noch mehr in sporadisch auftretenden Fällen und kleineren Epidemien zur Beobachtung kommt.

Aber die Statistiken der früheren Jahre lehrten uns eine ausgedehnte Verbreitung der Ruhr kennen. Shiga konstatierte z. B. in Japan zur Zeit seiner ersten Ruhrstudien (1899), daß im Jahre etwa 90 000 Menschen der Dysenterie mit über 20 000 Todesfällen zum Opfer fielen. Die Tabelle III zeigt die Ruhrerkrankungsziffern in Japan an. Leider kranken auch die Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken

Tabelle III.

Sterblichkeit an epidemischer Ruhr in Japan in den Jahren 1884—1890 (nach Ogata).

Jahr	Es erkrankten	Es starben	%
1884	22 702	6 036	26,58
1885	47 377	10 690	22,56
1886	24 328	6 839	27,24
1887	16 123	4 244	26,32
1888	26 789	6 576	24,55
1889	22 873	5 970	26,10
1890	42 632	8 706	20,42

über die Ruhr in den heißen Ländern an dem Fehler, daß Bazillenruhr und Amöbendysenterie durcheinander geworfen sind. Wir können daher von den in den Tropen vorkommenden Ruhrerkrankungen lediglich diese statistischen Zusammenstellungen anführen. In Kiautschou betrug die Ruhrmorbidität im Jahre 1899 und 1901/9 ,5% resp. 8,3%. Die in Tientsin, Paotingfu und Peking beobachtete Mortalität betrug 4,7 %. In Tientsin trat im Oktober 1900 die Dysenterie so bösartig auf, daß 33 % der Kranken in Lebensgefahr schwebten. In Peking und Patingfu war die Morbidität etwas geringer. Im Governement Zivil Hospital in Honkong wurden, wie R. Ruge schreibt, 1903 50 Fälle von Ruhr mit 22 % Mortalität und 5 Fälle von Leberabszessen mit 4 Todesfällen beobachtet.

Auf den Philippinen ist die Ruhr nach Currie eine der verheerendsten Krankheiten. Er berechnet den Zugang von Dysenteriekranken im Lazarett zu Manila (August 1898—Juni 1900) auf 3000 Fälle, von denen 66% durch die Dysenterieamöbe hervorgerufen waren. In 25 % stellte sich infolge von Darmperforation durch Geschwüre oder Durchbrechen von Leberabszessen allgemeine Peritonitis ein. 34 % gehörten angeblich der Bazillendysenterie, veranlaßt durch den Typus Flexner, an.

Über die Dysenterie im Malayischen Archipel wissen wir nach Ruges Zusammenfassung nur soviel, daß die Amöbenruhr dort vorzuherrschen scheint. Somit fallen diese Statistiken fort.

Der englische Sanitätsbericht gibt für Aden 4,1 % Ruhrmorbidität und 2,1 % Mortalität an. In Indien erkrankten von den daselbst stationierten Truppen an Ruhr im Jahre 1900 2,58 % mit 3,7 % Mortalität, im Jahre 1901 2,13 % mit 4,8 % Mortalität. Morbidität und Mortalität waren in ganz Indien im 3. und 4. Vierteljahr während der Monsunzeit am höchsten. Unter den europäischen Truppen betrug 1894 die Ruhrsterblichkeit in Madras 6,2 %, die an Leberabszessen 11,7 %; in der Präsidentschaft Bombay in beiden Fällen 5,1 %. Danach ist die Amöbenruhr in Ostasien weit verbreitet. Über die statistischen Verhältnisse bei der Bazillenruhr fehlen exakte Berichte. Nach Castellani wurden 1902 in den Spitälern Ceylons 3017 Ruhrkranke behandelt, von denen 999 starben. Castellani konstatierte in Ceylon wiederholt Kruse-Shigasche Bazillen.

Ausreichende Statistiken über die Ruhr in den Malayenstaaten stehen aus. Über die Mortalitäts und Morbiditätsziffern in den indischen französischen Kolonien läßt sich kein klares Bild gewinnen, da wiederum Bazillenruhr mit Amöbendysenterie zusammengeworfen ist. Wir erhalten aus Ruges Zusammenstellung z. B. folgende Statistiken: Nach Sadoul erkrankten in ¾ Jahren 75 % der Europäer in der Gegend von Tonkin und 43 % der Eingeborenen. Die Mortalität unter den Europäern betrug 14⅓ %, unter den Eingeborenen 0 %. Diese Zahlen sind während der Monate Januar bis März, die besonders für Ruhrerkrankungen in dieser Gegend prädisponieren, aufgenommen.

Über die Ausbreitung der Bazillenruhr in Afrika fehlen ebenfalls genügende Beobachtungen. Der Sanitätsbericht der englischen Armee gibt für die englischen Truppen die Ruhrmorbidität für 1900 auf 1,57 % die Mortalität auf 1,7 %, für 1901 auf 2,5 % Morbidität mit 0,% Mortalität an. Die Art der Ruhr läßt sich aber aus den Angaben der Berichte nicht erkennen.

In Südafrika herrscht, berichtet Ruge, die Ruhr überall und tritt während der Zeit vom Oktober bis zum April epidemisch auf. Es ist vielleicht anzunehmen, daß es sich um Bazillenruhr handelt, da von Leberabszessen nichts berichtet wird. Cooper gibt die Mortalität für Harrismith für 1901 auf 3,6 %, für 1902 auf 2,0 % an.

Anzunehmen ist, daß es sich dabei um bazilläre Dysenterie handelte, da über Leberabszesse nichts berichtet wurde.

In den übrigen Gebieten Afrikas finden wir wohl Statistiken über Ruhrerkrankungen verzeichnet, stets jedoch werden Leberabszesse oder Darmperforationen als tödliche Ausgänge der Ruhrfälle, bisweilen auch Amöbenbefunde im Darm erwähnt, so daß es sich danach höchst wahrscheinlich in diesen tropischen Gegenden um echte Amöbenruhr handeln muß. So im französischen Kongogebiet, auch in Kamerun. Nur die Berichte über Ruhr in Dahomey scheinen für die Annahme einer Bazillenruhr zu sprechen, da von Leberabszessen so gut wie nichts erwähnt wird. In Togo scheint Bazillenruhr neben tropischer Ruhr vorzukommen. Auch in Senegambien scheint die Amöbenruhr die vorherrschende Form zu sein. In Algier herrscht, nach den vorliegenden Berichten zu schließen, ebenfalls die Amöbenruhr. Die beifolgenden Tabellen IV, V und VI berichten über die Häufigkeit der Ruhr und die Mortalitätsziffern in den verschiedenen Gegenden.

Tabelle IV.

In Kalkutta waren die Sterblichkeitsverhältnisse an Ruhr wie folgend:

I. European Hospital

Jahr	Ruhrkranke	Todesfälle	%
1872	188	8	4,25
1873	145	13	8,96
1874	118	15	12,71
1875	170	14	8,23
1876	218	13	5,96
1877	370	14	3,78
1878	245	6	2,49
1879	200	13	6,50

II. Cambell Hospital

1870	212	61	28,77
1871	311	95	30,54
1872	424	157	37,04
1873	333	115	34,53
1874	1122	497	44,29
1875	952	385	40,45
1876	761	321	42,18
1877	1174	473	40,29
1878	1827	770	42,69
1879	987	505	51,16

Tabelle V.

Sterblichkeit an endemischer Ruhr in Egypten.

	Jahre	Todesfälle überhaupt	Davon an Ruhr	%
	1887	33 946	2467	7,26
	1888	35 330	2489	7,04
in	1887	16 545	1328	8,02
Cairo	1888	17 754	1321	7,44
in	1887	7 855	327	4,16
Alexandrien	1888	8 108	366	4,26

Tabelle VI.

Sterblichkeit an endemischer Ruhr in verschiedenen Orten Asiens.

Ort	Hospital	Jahr	Zahl der Aufnahme überhaupt	Zahl der Ruhrfälle	Sterblichkeit an Ruhr	%	Quelle
Cochinchina	Hopiteaux et Ambulances	1863—1870	105 220	7154	1046	14,62	D'Ormay
Madras	General Hospital	1829—1838	9 779	895	71	7,93	Med rep.
Bombay	European Hospital	1838—1853	20 147	1491	281	18,84	More
	Jejecbhoy Hospital		25 190	1201	474	39,46	head
Hongkong	R. N. Hospital	1846—1858	4 748	1009	210	20,81	Smart

Verwertbar für eine Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik der Bazillenruhr sind allein die Ruhrerkrankungen der gemäßigten Zone, speziell die Angaben deutscher Autoren. Kriege gibt für die Barmer Epidemien der Jahre 1899/1901 folgende Zahlen an: Es starben

im Alter von 1—5 Jahren 25,3 %
„ „ „ 5—10 „ 12,2 %
„ „ „ „10—50 „ 4,1 %
„ „ „ 50 „ 20 %

Und von 100 Gestorbenen kamen 55 auf ein Alter von 1—10 Jahren
22 auf ein Alter von 10—50 Jahren.

Die Tabellen VII und VIII berichten über die einzelnen Zahlen ausführlicher.

Tabelle VII.

Ruhrsterblichkeit in den Provinzen des Königreichs Preußen in den Jahren 1895—1900

Regierungsbezirk	1895	1896	1897	1898	1899	1900
Königsberg	201	151	89	62	38	51
Gumbinnen	443	62	120	36	122	34
Danzig	187	48	107	22	24	22
Marienwerder	97	192	77	43	59	41
Berlin	12	7	3	2	6	8
Potsdam	17	17	24	16	15	26
Frankfurt	24	14	17	28	19	12
	981	491	437	209	283	194

Regierungsbezirk	1895	1896	1897	1898	1899	1900
Übertrag:	981	491	437	209	283	194
Stettin	12	2	10	9	9	6
Köslin	37	5	5	0	5	3
Stralsund	4	3	0	1	4	3
Posen	40	17	21	24	12	21
Bromberg	75	11	20	5	35	19
Breslau	24	6	6	2	16	6
Liegnitz	28	5	5	10	13	7
Oppeln	54	15	8	19	17	26
Magdeburg	74	21	42	42	43	43
Merseburg	112	36	59	62	76	62
Erfurt	6	3	2	3	2	8
Schleswig	8	6	9	5	9	4
Hannover	7	3	11	17	14	11
Hildesheim	11	3	11	6	7	6
Lüneburg	39	7	23	14	39	25
Stade	4	3	15	4	10	5
Osnabrück	3	1	4	1	7	0
Aurich	1	2	0	2	0	2
Münster	48	4	17	18	82	12
Minden	11	4	4	10	5	11
Arnsberg	281	94	198	159	204	71
Cassel	10	4	5	1	7	4
Wiesbaden	5	3	4	1	9	4
Coblenz	2	1	3	4	2	0
Düsseldorf	34	7	11	204	291	151
Cöln	13	3	7	2	0	10
Trier	18	1	4	2	2	4
Aachen	1	0	0	2	1	0
	1950	760	940	848	1206	718

Tabelle VIII.

Sterblichkeit an Ruhr in Barmen nach Altersklassen und Geschlecht in der Periode 1898—1902.

(Bevölkerung am 1. Dezember 1900.)

Alter	Männliches Geschlecht		Weibliches Geschlecht	
	absolut	auf 1000 Einwohner.	absolut	auf 1000 Einwohner
Bis 1 Jahr	5	0,42	7	0,62
Über 1—5 Jahre	30	0,85	29	0,82
Über 5—15 Jahre	16	0,41	10	0,75
Über 15—20 Jahre	3	0,08	1	0,03
Über 20—30 Jahre	7	0,11	4	0,05
Über 30—40 Jahre	1	0,02	7	0,014
Über 40—50 Jahre	2	0,06	8	0,21
Über 50—60 Jahre	5	0,23	8	0,31
Über 60 Jahre	8	0,47	20	0,87
Zusammen	77	0,23	94	0,25

Nach dem stat. Jahrbuch der Stadt Barmen 1905.

Hieraus ersieht man, daß Kinder viel häufiger als Erwachsene an Ruhr starben. Seinen Grund findet diese Tatsache darin, daß die Kinder infolge ihrer Lebensgewohnheiten sich viel leichter infizieren können als Erwachsene, da sie auf der infizierten Erde spielen. Auch alte Leute erliegen der Bazillenruhr, wie die Tabelle zeigt, häufiger.

In den Jahren 1899 bis Anfang November 1904 erkrankten an der Ruhr in Barmen 1861 Personen, von denen 192, also 10,31 %, starben. Diese Fälle verteilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Jahre:

Jahr	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Mortalität %
1899	587	66	11,24
1900	409	45	11,00
1901	474	49	10,33
1902	141	13	9,22
1903	193	17	8,80
1904	57	2	3,50

Diese Erkrankungen verteilten sich auf 1132 Häuser (= 13 % aller bewohnten Gebäude) in den verschiedensten Straßen. 111 Häuser (= 11 %) sind nach Krieges Feststellungen in den einzelnen Jahren wiederholt von der Ruhr befallen worden, darunter 98 zweimal, 13 sogar dreimal. Ob in diesen letzteren Fällen eine Persistenz der Bakterien oder eine neuerliche Ansteckung durch Bazillenträger oder chronisch Kranke anzunehmen war, entzog sich der exakten Feststellung. In den folgenden Jahren nahm die Zahl der Ruhrerkrankungen in Barmen recht erheblich ab. So wurden 1906 nur noch 41 Ruhrfälle polizeilich angemeldet, 1907 nur noch 25, 1908 noch 9 und 1909 nur noch 3 Ruhrfälle.

Faßt man das Alter der von der Ruhr ergriffenen Personen ins Auge, so ergab sich, daß in den Jahren 1899 bis 1901 von Kindern 560 (= 38,4 %) erkrankten und von Erwachsenen 899 (= 61,7 %). Es starben hiervon 92 Kinder (= 6,3 %) und 67 Erwachsene (= 4,6 %).

Im Regierungsbezirk Arnsberg erkrankten nach Springfelds Zusammenstellung in den Jahren 1900—1903 2022 Personen, darunter 850 Kinder (42 %) und 1172 Erwachsene (58 %). Das Verhältnis war somit ziemlich dasselbe wie in Barmen.

Groß war auch die Zahl der Opfer, die die Seuche unter den Kindern

in Ost- und Westpreußen forderte. 1895 erkrankten in Ostpreußen in den Kreisen Labiau, Goldap, Angerburg, Gumbinnen und Lyck 528 Menschen, darunter 258 Erwachsene (= 48,9 %) und 270 Kinder (= 51,1 %). Unter 213 Ruhrfällen im Danziger Bezirk finden sich 82 Erwachsene und 131 Kinder, also 38,5 % bezw. 61,5 %. Aus anderen Statistiken ergibt sich wiederum, daß die Kinder, besonders unter dem ersten Jahr, der Ruhr erliegen.

Über die Beteiligung der beiden Geschlechter an den Ruhrtodesfällen in Barmen in den Jahren 1899—1902 gibt Tabelle VIII Aufschluß. Im Alter bis zu 30 Jahren starben 61 männliche und 51 weibliche Personen. Von da ab überwiegt das weibliche Geschlecht mit 43 Todesfällen gegenüber 16 beim männlichen. Im ganzen starben in diesen vier Jahren 77 Personen männlichen und 94 weiblichen Geschlechts. In Labiau (Regierungsbezirk Königsberg) standen nach dem Bericht Bornträgers 93 Erkrankungen beim weiblichen Geschlecht, 54 beim männlichen gegenüber, somit auch hier ein Plus beim weiblichen Geschlecht.

Springfeld berichtete über die Arnsberger Ruhrepidemie, daß die Geschlechter und Altersstufen völlig gleichmäßig ergriffen wurden.

Für die Industriestadt Barmen ließe sich die größere Beteiligung des weiblichen Geschlechts an den Ruhrsterbefällen vielleicht auch daraus erklären, daß die Mädchen der unteren Volksschichten nach der Entlassung aus der Schule sich ihren Unterhalt fast ausschließlich durch Fabrikarbeit erwerben müssen und daß der Aufenthalt in dunklen Fabrikräumen meist den Körper mehr schwächt als Hausarbeit oder landwirtschaftliche Tätigkeit.

Übersieht man die Ruhrfälle nach den Berufsstellungen der Erkrankten, so erhält man eine folgende Zusammenstellung, die Springfeld bei der Arnsberger Ruhrepidemie aufstellte. Im Arnsberger Regierungsbezirk gehörten die an der Ruhr erkrankten Personen an:

Der Landwirtschaft	14 %
Dem Bergbau und der Industrie . . .	64,91 %
Den Dienstboten und Tagelöhnern . .	1,33 %
Den freien Berufsarbeitern.	3 %
Dem Handel und Verkehr	10,91 %

Bornträger führt an, daß ihm bei der Ruhrepidemie im Regierungsbezirk Danzig nur sehr wenig Personen aus besseren Kreisen

bekannt geworden seien, die an Ruhr erkrankten; auch Hirsch weist darauf hin, daß die ärmere Bevölkerung viel stärker an den Ruhrerkrankungen beteiligt sei als die reichere. Springfeld erwähnt, daß von den einzelnen Berufsständen die Bergleute dermaßen bevorzugt seien, daß man die Krankheit geradezu als Bergarbeiterkrankheit bezeichnen könne. Fast alle Epidemien traten zuerst unter Bergarbeitern auf, und erst sekundär und viel später wurden Berufsstände ergriffen, die mit den Bergarbeitern im Personen- oder Sachenverkehr standen.

In den nun folgenden Tabellen verzeichneten wir noch meist schon dargestellte Zusammenstellungen. In Tabelle IX die Ruhrerkrankungen in Barmen von 1899 bis 1904 verteilt auf die einzelnen Wochen im Jahr. In Tabelle X finden sich die Altersverhältnisse der an Ruhr Erkrankten und Gestorbenen in den Jahren 1899—1901. Tabelle XI berichtet über die Ruhrepidemie im Regierungsbezirk Danzig im Jahre 1895/96.(Nach Bornträger). Endlich in Tabelle XII finden wir statistische Aufzeichnungen über einzelne Ruhrepidemien im deutschen Heere.

Die prophylaktischen Maßnahmen bei der Bazillenruhr haben sich zunächst auf eine energische Desinfektion der engeren, dann der weiteren Umgebung des Ruhrkranken auszudehnen; im übrigen richten sich die allgemeinen prophylaktischen Maßnahmen nach den bei ähnlichen Infektionen bekannten prophylaktischen Vorkehrungen. Unter der Desinfektion der engeren Umgebung des dysenteriekranken Menschen verstehen wir die Desinfektion sämtlicher mit den Ruhrstühlen in Kontakt gekommenen Dinge; unter der Desinfektion der weiteren Umgebung die Reinhaltung der Haus- und Abwässer.

Seitdem wir mit aller Sicherheit wissen, daß die Fäzes der Ruhrkranken die Erreger enthalten, daß in den anderen Exkreten, im Speichel, im Urin keine Ruhrkeime zu finden sind, richtet sich die erste Sorge der vorbeugenden Maßregeln auf die exakteste Desinfektion der Stühle. Um so mehr muß die Stuhldesinfektion im Vordergrund der Prophylaxe stehen, da der entsetzliche Tenesmus die Ruhrkranken veranlassen kann, Betten und Fußböden zu beschmutzen.

Die einfache Desinfektion des Nachtgeschirrs genügt daher nicht, wenn die Kleidung, die Leib- und Bettwäsche des Kranken mit Stuhl verunreinigt ist. Auch erscheint es dringend ratsam, alle Gebrauchs-

Tabelle IX. Es erkrankten an der Ruhr in Barmen in den

Jahre	Januar					Februar				März				April					Mai				Juni			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
1899	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1900	—	—	—	2	2	1	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
1901	1	1	1	—	2	1	1	—	1	2	3	—	—	—	—	1	2	1	—	—	3	2	—	2	—	2
1902	—	—	—	—	1	1	1	1	3	3	2	1	—	1	1	—	—	—	1	1	1	—	3	3	1	2
1903	1	1	—	1	—	4	2	—	1	4	—	—	2	4	1	2	2	2	1	—	—	—	—	1	—	3
1904	2	3	—	2	—	—	—	—	—	1	3	2	2	1	—	—	1	—	—	—	—	1	3	—	1	—

Tabelle X.

Altersverhältnisse der an Ruhr Erkrankten und Gestorbenen in den Jahren 1899—1901 in Barmen.

Im Alter von	Es erkrankten überhaupt	Es erkrankten %	Es starben überhaupt	Es starben %
0—1 Jahr	58	3,97	26	44,83
Über 1—5 Jahre	211	14,46	42	19,90
Über 5—14 Jahre	291	19,94	24	8,24
Über 14—30 Jahre	386	26,45	13	3,36
Über 30 Jahre	492	33,72	54	10,97
Unbekannt	21	1,44	—	
	1459		159	10,89

Altersverhältnisse der an Ruhr Erkrankten in den Jahren von 1900—1903 im Regierungsbezirk Arnsberg.

Im Alter von	Überhaupt	%
0—1 Jahr	84	4,15
Über 1—5 Jahre	363	17,95
Über 5—14 Jahre	369	18,24
Über 14—30 Jahre	540	26,70
Über 30 Jahre	666	32,93

Tabelle XI.

Die Ruhrepidemie im Regierungsbezirk Danzig 1895/96. Erkrankungen und Todesfälle in den einzelnen Kreisen (61 Ortschaften). (Nach Bornträger).

Ort	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	%
Kreis Pr. Stargard	609	71	11,66
Kreis Benent	328	54	16,46
Kreis Danzig	68	19	27,94
Kreis Dirschau	50	8	16
Kreis Danziger Niederung . .	30	5	16,66
Kreis Marienburg	29	5	17,24
Kreis Danziger Höhe.	23	1	4,34
Kreis Neustadt	19	6	31,57
Kreis Carthaus	18	5	27,77
Kreis Elbing Land	2	2	100
Sa.	1176	176	= 15 %

Im Reg.-Bez. Königsberg starben 1895 12,1—13,7 %.

Im Reg.-Bez. Gumbinnen 1895 erkrankten 1592 Menschen; davon starben 314 = 19,7 %.

einzelnen Wochen von 1899—1904. (Tabelle nach Kriege). Tabelle IX.

Juli					August				September				Oktober					November				Dezember				Zahl d. Erkrankten im Jahre
27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	
—	—	4	—	8	7	15	31	72	100	130	97	55	21	15	14	3	3	2	3	4	1	1	—	—	1	= 587
—	1	2	9	21	37	29	38	44	47	48	25	29	26	18	11	8	4	—	2	1	—	—	—	1	—	= 409
3	1	7	16	41	61	47	85	54	38	24	13	9	13	10	6	1	7	7	3	1	1	—	—	—	—	= 474
2	4	5	10	3	14	13	7	8	10	9	10	6	3	1	3	2	1	—	2	—	—	—	—	1	—	= 141
—	3	7	14	12	24	18	17	8	5	6	14	3	4	10	5	3	3	—	2	—	—	1	1	1	—	= 193
—	1	1	3	3	1	6	2	7	4	1	1	3	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	= 57

Tabelle XII.

Die Ruhr im deutschen Heere 1891.

Truppenteil	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	% der Todesfälle
Truppenübungsplatz Döberitz	369	10	2,71
Ostasiatisches Expeditionskorps	862	37	4,29
Im I., V. und VII. Armeekorps	124	3[1])	2,42

gegenstände des Kranken, der Ruhrkeime mit den Händen verschleppen kann, sorgfältig zu desinfizieren. Daß sich Krankenpfleger und Ärzte, die in innigeren Kontakt mit den Ruhrkranken kommen, gewissenhaft zu desinfizieren haben, braucht nicht besonders betont zu werden. Ebenso muß der Kranke nach seiner Genesung gründlich abgeseift werden und auch während der Erkrankungsdauer ist eine öftere Desinfektion der Hände des Kranken geboten. Beschmutzte Wäsche soll möglichst sofort der Desinfektion überantwortet werden. Die Kleidung des Kranken, die derselbe vor der ärztlichen Behandlung trug, verfällt ebenfalls der Desinfektion.

Bei der Desinfektion der weiteren Umgebung des Kranken sind besonders die Haus- und Abwässer zu beachten. Wird mit Ruhrfäzes verunreinigte Wäsche gewaschen, so kann das Gebrauchswasser noch einige Zeit danach infektiös wirksam sein.

Die Isolierung des Ruhrkranken ist in jedem Falle notwendig und gegebenenfalls zwangsweise durchzuführen. Nur durch sorgfältige Isolierung der Ruhrkranken und auch ruhrverdächtiger Krankheitsfälle möglichst zu Beginn der Erkrankung kann eine aufkeimende Seuche erstickt werden.

Die Isolierung erfolgt am besten im Krankenhause und muß bei der ärmeren Bevölkerungsklasse eine kostenlose Gewährung der Krankenhausbehandlung garantieren. Ein wirksames Mittel, die Ruhrkranken zur Aufsuchung des Krankenhauses zu bewegen, ist

[1]) Die 3 Gestorbenen gehörten dem I. Armeekorps an.

die Androhung, das Haus durch ein Täfelchen als „ruhrverseucht" zu erklären. Auf diese Weise gelang es den Bemühungen des Kreisarztes Kriege in Barmen unter 74 Fällen 48 mal die Krankenhausverbringung durchzusetzen. In den übrigen 26 Fällen erschien der Krankenhaustransport nicht absolut geboten.

Die zwangsweise Krankenhausverbringung könnte erst dann versucht werden, wenn diese Maßnahmen nichts fruchteten. Oder die Isolierung unter ständiger und sorgfältiger ärztlicher Kontrolle muß im Hause des Erkrankten selbst versucht werden.

Die Isolierung oder der Krankenhaustransport der ersten Ruhrkranken in einem Bezirk ermöglicht es oft, die Seuche im Keime zu ersticken. Dabei hat sich die Krankenhausverbringung als das weit wirksamere Mittel ergeben.

Das Krankenhaus darf nicht früher verlassen werden, als die bakteriologische Fäzesuntersuchung nicht die vollständige Keimfreiheit der Entleerungen nachweist. In Anlehnung an die Fäzesuntersuchungen von Typhusrekonvaleszenten sollten drei, in Abständen von je 1 Woche durchgeführte, sorgfältige bakteriologische Fäzesuntersuchungen erst die Entlassung als „geheilt" ermöglichen.

Der Ansteckung verdächtig sind die gesunden Personen im Haushalt des Ruhrkranken, ebenso die Kinder des Ruhrkranken oder auch die des Hauses, die infolgedessen tunlichst vom Schulbesuch auszuschließen wären. Eine Isolierung der ansteckungssuspekten Personen läßt sich naturgemäß, sofern es sich nicht um Obdachlose etwa handelt, nicht durchführen. Ausländische Saisonarbeiter, die mit Ruhrkranken längere oder kürzere Zeit in Kontakt gekommen sind, sollten am Weiterzuge behindert werden, oder es sollte wenigstens Meldung bei der Polizei und Beobachtung am Ankunftsorte der Verzogenen angeordnet werden. Weiter ist es von Bedeutung, jeden Fall von Diarrhöen in Gegenden, in denen die Ruhr epidemisch herrscht, als ruhrverdächtig anzusehen und zu behandeln.

Nach § 8 des Entwurfs, § 14 des Reichsgesetzes ist diese Meldung für alle Personen vorzuschreiben, die sich vor ihrer Abreise in Gegenden aufgehalten haben, in denen die Ruhr ausgebreitet herrscht.

Dieselben Bestimmungen gelten für krankheitsverdächtige Personen.

Bornträger erwähnt in seiner 1904 erschienenen Abhandhandlung mit Recht, daß in der Unfähigkeit, die Ruhrkranken vom

Umherziehen abzuhalten, eine große Gefahr beruhe; denn gerade das Umherziehen der Ruhrkranken vermag, wie die Beobachtungen lehrten, die Seuche im Lande weiter zu schleppen. Die Zwangsmaßregeln könnten so gut wie vollkommen wegfallen, wenn den Kranken, resp. ihrer nächsten Umgebung, die Gefahren des Umherziehens für sich und für andere, die straf- und zivilrechtliche Verantwortlichkeit, die bessere Chance der Genesung vorgehalten und ihnen freie Krankenhausbehandlung zugesichert wird.

Vornehmlich muß in gewerklichen Betrieben, in Schulen, Milchhandlungen, Gasthäusern usw. die Spitalverbringung von Kranken oder Krankheitsverdächtigen unter allen Umständen durchgeführt werden.

Eine Beschränkung des Gebrauchs einer Wasserversorgungsanlage wäre nur bei stehenden, kleineren Gewässern, wie Brunnen etwa, anzuordnen. Die hauptsächliche Quelle bei der Ruhrinfektion ist nicht das Trinkwasser, sondern der infizierte Mensch. Es ist ja allerdings, wie R. Ruge meint, noch in keinem einzigen Falle der mathematische Beweis geliefert worden, daß das Wasser die Bazillenruhr übertragen hätte. Aber verschiedene epidemiologische Untersuchungen sprechen doch dafür, daß durch verunreinigtes Wasser die Dysenterie übertragen werden kann. Gute Wasserversorgung ist also ein wesentliches Erfordernis zur Bekämpfung der Ruhr z. B. in den Tropen. In der gemäßigten Zone empfiehlt es sich, wo nur im Falle einer Epidemie ein verdächtiges Wasser vorhanden ist, entweder den betr. Brunnen zu schließen oder — speziell für Truppenansammlungen — abgekochtes Wasser zu genießen. Leider verfügt man in den Tropen noch nicht über Methoden, das abgekochte Wasser auch in genügend abgekühltem Zustand zum Trinken zu verabreichen.

Übertragungen durch Staub könnten in den Gegenden (China, Südafrika, Argentinien) möglich sein, in denen Staubstürme herrschen und hierdurch Speisen mit dem dysenteriekeimhaltigen Staub überzogen werden könnten.

Die Ansteckung durch Fliegen müßte dadurch verhindert werden, daß man Klosets, in die Ruhrkranke ihre Fäzes entleeren, mit fliegensicherer Drahtgaze umzieht.

Die Desinfektion erstreckt sich auf den Kranken, auf seine Abgänge, sowie auf alle Gegenstände, die mit dem Kranken in Berührung gekommen sind. Die Aufzählung dieser Gegenstände kann

ich mir ersparen. Schließlich ist der Raum, in dem der Kranke geweilt hat, nach den üblichen Vorschriften zu desinfizieren.

Ein besonderer Wert ist der Ausrottung der Einzelfälle von Ruhrerkrankungen in den Wintermonaten beizulegen. Krieger, Bornträger und Kruse haben die Bedeutung der Winterfälle und ihre Bekämpfung mit Recht betont. Wir wissen, daß die Ruhr meist im Herbst erlischt und im nächsten Sommer wiederkehrt. Während des Winters sind mehrere leicht verlaufende Ruhrfälle in Barmen konstatiert worden. Aus den Epidemiejahren ergab sich, daß dort in dem Halbjahr vom 1. Dezember bis 31. Mai Ruhrfälle vorkamen:

1900/01 : 23, davon gestorben 0,
1901/02 : 14, davon gestorben 4,
1902/03 : 29, davon gestorben 0,
1903/04 : 32, davon gestorben 0.

Somit fand sich, vom 2. Jahre abgesehen, innerhalb des Winterhalbjahres etwa in jeder Woche ein Ruhrfall, aber alle waren leicht; von den insgesamt 74 Fällen in den 3 Jahren starb niemand. Die bakteriologische Untersuchung allein sicherte in diesen Fällen die Diagnose. In solchen ruhrverseuchten Gegenden wäre zudem auch eine wiederholte Stuhluntersuchung der Gesunden, die vor kurzem die Dysenterie überstanden haben, anzuordnen, um event. Bazillenträger unschädlich zu machen.

Es erscheint bei jeder Ruhrepidemie ebenso wie beim Typhus unerläßlich, nach Bazillenträgern zu fahnden. Wir wissen, daß die Ruhrrekonvaleszenten noch 4 Wochen nach ihrer Erkrankung, wenn Befinden und Stuhl anscheinend längst normal geworden sind, noch Dysenteriebazillen in ihrem Stuhl beherbergen können. Es ist da durchaus der Ansicht Schellers beizustimmen, der betont, daß nur durch Massenuntersuchungen, die sich im Notfalle auf sämtliche Bewohner einer Ortschaft erstrecken müssen, es öfter möglich sein wird, länger währende Epidemien auszurotten. Als Entlassungstermin ruhrerkrankter Personen aus einer Krankenanstalt wäre der Modus vorzuschlagen, daß nach 3 exakten Stuhluntersuchungen, die im Laufe von 10—14 Tagen nach der klinischen Genesung vorzunehmen sind und die negativen Befund ergeben haben, der Genesene als vorläufig bazillenfrei erklärt wird.

Ist die Diagnose eines Ruhrbazillenträgers sichergestellt, so erheben sich vorerst noch große Schwierigkeiten, diese Bazillenausscheider aus dem unmittelbaren Verkehr im wirtschaftlichen Leben

zu eliminieren. Gesetzliche Bestimmungen, solche Individuen zu isolieren, existieren nicht, ebensowenig gesetzmäßige Unterlagen, diese von ihrem Erwerb ausgeschlossenen gesunden Keimträger zu entschädigen. Vielfach wird eine Bekämpfung der Gefahren durch die Bazillenträger vom guten Willen der Träger selbst abhängen, bis erst durch die staatlichen Behörden eine strikt durchzuführende sanitätspolizeiliche Kontrolle verfügt wird.

Das Wesen der Ruhrprophylaxe wäre danach in folgenden Gesichtspunkten zusammenzufassen:

1. Schnellste Verbringung von Ruhrkranken resp. von ruhrverdächtigen Darmkatarrhkranken in das Krankenhaus. (Isolierabteilungen des Krankenhauses.) Falls dies unmöglich, strengste Isolierung des Erkrankten und peinlichste Desinfektion der Abgänge, der Gegenstände im Krankenzimmer und der Pfleger.

2. Sorgfältige Verfolgung zweifelhafter Darmkatarrhe und Forschung nach eventuellen Bazillenträgern.

3. Verhütung der Einschleppung der Ruhr aus dem Auslande (Reisende, Arbeiter oder sonstige herumziehende Personen) und strikteste Durchführung der Anzeigepflicht jeden ruhrverdächtigen Falles.

4. Aufklärung der Bevölkerung durch die Kreisärzte speziell in ruhrverseuchten Gebieten und deren Umgebung.

5. Aufspürung und Vernichtung der Ruhrkeime in den seuchefreien Zwischenzeiten, insbesondere durch Aufsuchung und Verfolgung der suspekten Darmkatarrhe und event. bakteriologische Untersuchung der Abgänge der Hausgenossen.

Literatur.

1. Alessandri, Über die Wirkung des Colitoxins, hervorgebracht in einem Falle von Dysenterie usw. Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 23.
2. Aradas, Rivista intern. d. med. e chir. Ref. in Deutscher med. Wochenschrift 1886, p. 906.
3. Arcangeli, s. bei de Blasi.
4. Archigenes, s. Veröffentl. aus dem Gebiet des Militärsanitätswesens (Geschichtl. Einleitung) 1902, Bd. 20.
5. Arnaud, Recherches sur l'étiologie de la dysenterie aiguë des pays chauds. Annal. de l'inst. Past. 1894, No. 7.
6. Arndt, s. Kraus und Levaditi, Handbuch der Technik und Methodik usw. s. Abschnitt über Dysenterie.
7. Auché, Transport des bacilles dysentériques par les mouches. C. rend. soc. biol. 1906, T. 61, No. 33.
8. Auché und Campara, Le bacille dysentérique à Bordeaux. C. rend. soc. biol. 1905, T. 58, No. 3.
9. Auché, Pouvoir opsonique du sérum antidysentérique de M. Vaillard-Dopter etc. C. rend. soc. biol. 1908, T. 64, No. 16.
10. Auché und Campara, Le bacille dysentérique, type Flexner dans la dysentérie des enfants. Ibid. T. 59, No. 32.
11. — —, La Sérothérapie contre la dysentérie des enfants. Revue des maladies de l'enfance 1906, Juni und Juli.
12. Aveline, Boykott und Macdonald, Bacillus dysenteriae of Flexner in relation to asylum dysentery. Journ. of hyg. 1908, Vol. 8, No. 3.
13. Babes, Étude sur l'entéro-hépatite suppurée endémique. Annal. de l'inst. de pathol. de Bucarest p. 211.
14. Baermann, s. Kolle-Wassermann; Ergänzungsband (Dysenterie).
15. Barykin, Über die Behandlung von Ruhr mit spezifischem Serum. Russkij Wratch 1905, No. 30, 38/39.
16. Bassow, Über eine Flexnerdysentericepidemie in einem Spitale. Münchener med. Wochenschrift 1910, No. 52.
17. Bertrand und Bauchet, Nouvelle étude bactériol. des selles dans la dysentérie nostras épidémique. Gaz. hebdom. de méd. et de Chir. 1903, No. 40.
18. Berghing, Über Serumtherapie bei Dysenterie. Ref. in Centralbl. f. Bakter. Bd. 30, 1. Abt., p. 937.
19. Bessau, Über die Dysenteriegifte und ihre Antikörper. Centralbl. f. Bakter. 1910, Bd. 57, Heft 1.
20. Besreda, Des endotoxines solubles, typhique, pesteuse et dysentérique. Annal. de l'inst. Past. 1906, April, p. 304.

21. Besser, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Ruhr. Inaugur.-Dissert. Dorpat.
22. Biggs, History of an epidemic of dysentery at the Almhouse, Blachwell's Island, New York. New York med. Journ. No. 13.
23. Birt, Dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps 1904, Vol. 2.
24. —, Dysentery in South Africa. Lancet 1906, p. 904.
25. — und Eckersley, The flagella of dysentery bacilli. Journ. of the Roy. Army med. corps 1905, Vol. 5.
26. Blackham, Case of fibrous stricture of the rectum following dysentery. Brit. med. Journ. 1903, Vol. 1.
27. —, Tropical dysentery. Lancet 1906, Vol. 2, No. 22.
28. Blindreich, Über Verlauf und Therapie der Ruhr. Petersburger med. Wochenschrift No. 43 (1898).
29. Boas, Über Amöbenenteritis. Deutsche med. Wochenschrift No. 14.
30. Bofinger, Über die in Lüderitzbucht beobachteten Ruhrerkrankungen usw. Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 10, Heft 14.
31. Borntraeger, Die Ruhrepidemie im Reg.-Bez. Danzig 1895/96. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 27.
32. —, Ist die Ruhr zurzeit in Preußen auszurotten? Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1904, No. 18.
33. Braun, Roussel und Jos, Le bacille spécifique de la dysenterie épidémique. Lyon Médical 1905, No. 1.
34. Brayton Ball, Die Symptome, Komplikationen und Behandlung der Dysenterie. Therapeutic Gazette. July/Aug. New York. Ref. in Therapeut. Monatsh. 1892.
35. Broussais, s. Veröffentl. des Militärsanitätswesens. (Geschichtl. Einleitung) 1902, Heft 20.
36. Boot, The pathology of summer diarrhoeas of children. Journ. of the americ. med. Ass. 1903, June 13.
37. Buchanan, Dysentery, its forme and treatment. Practitioner, Dec. (Siehe auch bei Ruge.)
38. Bulwa, s. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Abhdl. über Dysenterie.
39. Burns, Malarial dysentery. Ref. in Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, 1903, Bd. 34, p. 449.
40. Calmette, Note sur la présence du bacille pyocyanique dans le sang et l'intestin de dysentériques in Cochinchine. Arch. de méd. nav. T. 57, p. 277.
41. —, Étude expérimentale de la dysenterie. Arch. d. méd. nav. T. 60, p. 207.
42. Castellani, Dysentery in Ceylon. Journ. Ceylon Branch. Brit. Med. Associat. 17. VI.
43. —, Some researches on the etiology of dysentery in Ceylon. Journ. of Hyg. Oct. 1904, p. 495.
44. Celli, Etiologia della dissenteria ne' suoi rapporti col. B. coli e colle sull tossine Ref. in Centralbl. f. Bakter. Bd. 21, p. 810.
45. —, Zur Ätiologie der Dysenterie. Internation. Beiträge zur inneren Medizin. Zum 70. Geburtstag von E. v. Leyden. Bd. 1, Berlin 1902.
46. —, und Fiocca, Beiträge zur Amöbenforschung. Centralbl. f. Bakter. Bd. 15, No. 13/14.
47. — —, Über die Ätiologie der Dysenterie. Vorl. Mitt. Centralbl. f. Bakter. Bd. 17, No. 9/10.
48. — —, Intorno allo biologia delle amebe. Bull. d. R. Acc. med. di Roma 1894/95, Anno 21, Fasc. 5 u. Centralbl. f. Bakter. Bd. 19, p. 537.

49. — und Valenti, Nochmals über die Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, Bd. 25, No. 14.
50. Ciechanowski und Nowak, Zur Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. Bd. 23, p. 445.
51. Chvostek, s. Ref. in: Centralbl. f. Phys. und Path. des Stoffwechsels 1908, 1. Juniheft.
52. Condorelli-Mangeri und Aradas, Über die Ätiologie der Dysenterie. Rev. international. d. méd. e chir. (C. v. Wesener).
53. Conradi, Über lösliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbazillen. Deutsche med. Wochenschrift 1903, No. 2.
54. —, Über eine Kontaktepidemie von Ruhr in der Umgebung von Metz. Festschr. z. 60. Geburtstag von R. Koch. Jena 1903.
55. —, s. Veröffentl. aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens Heft 20.
56. Cooper, Le Hunte: Lancet Vol. 1, 7. III.
57. Courmont s. Kolle-Wassermann. Abhdl. über Tuberkulose.
58. Coyne und Auché, Action du sérum antidysentérique polyvalent sur les cobayes inoculés dans la cavité péritoneale avec des cultures du bacille dysentérique de Flexner. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 829.
59. — —, Action comparé du sérum de MM. Vaillard-Dopter et du sérum antidysentérique polyvalent sur les cobayes inoculés dans la cavité péritonéale avec des cultures du bacille dysentérique Flexner. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 64, p. 831.
60. — —, Les sérums antidysentériques polyvalentes. Compt. rend. de la Soc. de Biol. T. 65, p. 629.
61. — —, Le sérum antidysentérique polyvalent. Bull. de l'acad. de méd. 1907, T. 63, No. 32.
62. — —, Sérum antidysentérique polyvalent. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906, T. 51, No. 131.
63. Craig, Latent and masked malarial fevers. Medical Record, 15. II.
64. Cullen, s. Veröffentl. aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 20. (Geschichte der Ruhr von Buttersack.)
65. Collins und Goodwina, The results of an Investigation upon Etiology of Dysentery and acute Diarrhoea. Journ. of the Pathol. Soc. III. N. S., Oct. 1903.
66. —, A study of the dejecta of normal children and of those suffering from acute and subacute diarrhoea with reference to Bacillus dysenteriae. Journ. of inf. Dis. 1905, Vol. 11, p. 620—626.
67. Curry, Dysenteric diseases of the Philippine islands with spezial reference to the ameba coli as a causative agent in tropical dysentery. Boston med. and surgical Journ. 1901, No. 8.
68. Czaplewski, s. bei Kruse.
69. Davidson, s. in Davidsons: Hygiene and diseases of warm climates p. 546.
70. Day, The treatment of dysentery: observations of sixty cases. Brit. med. Journ. Febr. 4, p. 272. Ref. in Therapeut. Monatsh. 1899.
71. De Blasi, Vergleichendes Studium einiger Stämme des B. dysenteriae. Centralbl. f. Bakter. 1904, Abt. 1, Or., Bd. 36, Heft 2.
72. de Silvestri, Contributo alla studio dell' eziologia della dissenteria. Riforma med. Ref. in Centralbl. f. Bakter. 1895, Bd. 18, p. 17.
73. del Pino, Sul' eziologia della dissenteria. Inaug.-Diss. (C. n. Celli).
74. Deycke, Zur Ätiologie der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift No. 1, 1901.
75. — und Reschad-Effendi, Die Dysenterie in Konstantinopel. Für die Türkei. Selbsterlebtes und Gewolltes von Dr. R. Rieder-Pascha. Bd. 2, Jena 1904, G. Fischer.

76. Di Donna, Untersuchungen über die bazilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. 1908, Abt. 1, Orig., Bd. 46, Heft 8.
77. Dörr, Beitrag zum Studium des Dysenteriebacillus. Centralbl. f. Bakter. 1903, Bd. 34, Heft 5.
78. —, Beobachtungen über bazilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, Orig., 1905, Bd. 38, Heft 4/5.
79. —, Über das sogenannte Dysenterieaggressin. Wiener klin. Wochenschrift 1905, Jahrg. 18, No. 42.
80. —, Das Dysenterietoxin. Vorl. Mitteilung. Ebenda 1906, No. 41.
81. —, Über experimentelle Therapie der Dysenterie (mit R. Kraus). Verhandl. der Ges. d. Naturf. u. Ärzte, Meran 1905, 2. T., 1906.
82. —, Das Dysenterietoxin. Jena, Verlag G. Fischer, 1907.
83. —, Über ungiftige dissoziierbare Verbindungen der Toxine. Wiener klin. Wochenschrift 1907, Jahrg. 20, No. 1.
84. —, Das Dysenterietoxin in Kraus' und Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Jena 1908, Bd. 1.
85. —, Das Dysenterieantitoxin. Ebenda Bd. 2.
86. Dombrowski, Zur Biologie der Ruhrbazillen. Archiv f. Hygiene 1903, Bd. 47, Heft 3.
87. Dopter, La phagocytose dans la dysenterie. Annal. de l'Inst. Pasteur 1900, T. 4, No. 12.
88. —, Effets expérimentaux de la toxine dysentérique sur la système nerveux. Annal. de l'Inst. Pasteur 1905, T. 22, Juin.
89. —, La diarrhée simple, forme larvée de la dysenterie bacillaire. Gaz. de hôp. 1905, No. 78, und: Bull. soc. méd. des hôp. 1905, 7 juillet.
90. —, Sensibilisatrice spézifique dans le sérum des animaux immunisés contre les bacilles dysentériques. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905, T. 1, p. 459.
91. —, Sensibilisatrice spézifique dans le sérum des malades atteints de dysenterie bacillaire. Ebenda p. 484.
92. —, Précipitines spézifiques dans le sérum antidysentérique. Ebenda T. 2, p. 69.
93. —, Sensibilisatrice spézifique dysentérique dans le sérum des animaux vaccinés et de malades. Annal. de l'Inst. Pasteur 1905, T. 19, No. 12.
94. —, La dysentérie bacillaire. Bactériologie. Bull. de l'Inst. Pasteur 1906.
95. —, Vaccination antidysentériqne expérimentale. Compt. rend. de la soc. de biol. 1907, T. 63, Do. 30.
96. —, Vaccination antidysentérique expérimentale. Ebenda 1907, T. 64, 26. X., p. 379.
97. —, Vaccination antidysentérique expérimentale par les voies digestives. Ebenda 1908, T. 64, No. 17.
98. —, Action antiendotoxique du sérum antidysentérique préparé par inoculation intraveineuse de cultures vivantes seules. Ebenda 1908, T. 64, No. 24.
99. — und Sicre, Notes étiologiques sur l'épidémie de dysentérie de la garnison de Paris 1904. Gaz. des hôp. 1905, No. 64.
100. Dragosch, Die Serumbehandlung der Dysenterie (Rumän.). Ref. in Münchener med. Wochenschrift 1906, No. 49.
101. v. Drigalski, s. Veröffentl. des Militärsanitätswesens, Heft 20.
102. Dunham, A method of separation of colonies of Shiga's bacillus from the colon bacillus. Proc. of the New York Path. Soc. 1905, Vol. 2.
103. Duval, Another member of the dysentery group. Journ. americ. med. Assoc. 1904, Bd. 43.
104. Duval und Basset, The etiology of the summer diarrhoes of infants. Centralbl. f. Bakter. 1903, Bd. 33, Heft 1.

105. — und Shorer, Results of the examination of seventy nine cases of summer diarrhoea. Proceed. of the New York Path. Soc. 1905, Vol. 8, No. 5.
106. Dutroulau, Traité des maladies des Européens dans les pays chauds. Paris.
107. Eckert, Bakteriologische Erfahrungen über die Ruhr in Nordchina. Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr. 1906, No. 7.
108. Eisenberg, Über die Verwandtschaft der verschiedenen Dysenteriestämme. Wiener klin. Wochenschrift 1904, No. 43.
109. Escherich, Zur Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. 1899, Bd. 26, No. 13.
110. —, Disk.-Bemerk. i. d. Wien. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Münchener med. Wochenschrift 1906, No. 2, p. 101.
111. Eyre, Asylum dysentery in relation to B. dysenteriae. Brit. med. Journ. 1904, No. 2261.
112. Faichnie, Varieties, causation and treatment of dysentery in active service. Brit. med. Journ. 1905, p. 325—332.
113. Feyrer, On tropical dysentery and diarrhoe. Brit. med. Journ., Jan. 15.
114. Fiocca, s. bei Celli.
115. Firth, A comparative study of some dysentery bacilli. Journ. of the Roy. Army med. corps 1903, Dez.
116. —, An experimental inquiry concerning epidemic or bacillary dysentery. Transact. of the pathol. soc. London 1904, Vol. 55, No. 9.
117. Flexner, Report upon an expedition to investigate the diseases prevalent in the Philippines. Bull. of the John Hopkins Hosp. 1900, Oct.
118. —, On the etiology of tropic dysentery. Middleton-Goldsmith-Lecture, Philad. med. Journ. 1900, Vol. 6, No. 9.
119. —, The etiology of tropical dysentery. Centralbl. f. Bakter. 1900, Bd. 28, Heft 19.
120. —, Etiology of dysentery. Journ. of the americ. med. Assoc. 1901, 5. I.
121. —, A comparative study of dysentery bacilli. Centralbl. f. Bakter. 1901, Bd. 30, Heft 12.
122. —, Bacillary dysentery. Therap. Gaz. 1902, No. 4.
123. — und Holt, Bacteriological and clinical studies of the diarrhoee diseases of infancy from the Rockefeller Inst. New York 1904.
124. — und Sweet, The pathogenesis of experimental colitis and the relation of colitis in animals and man. Journ. of experim. med. T. 8, Vol. 4.
125. Ford, The treatment of dysentery. Journ. Trop. Med., 15. VII.
126. Foulerton, The etiological significance of bacillus dysenteriae as tested by the agglutinative reaction with the serum. Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, Bd. 31, No. 5.
127. Frost und Swenson, Notiz über den thermischen Todespunkt von B. dysenteriae. Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, Ref., Bd. 38, Heft 11/12.
128. — und Whitmann, Die Lebensfähigkeit des Bac. dysenteriae. Centralbl. f. Bakter. 1905, Abt. 1, Ref., Bd. 37, Heft 11/14.
129. Gabritschewski, Über die Technik der Immunisierung von Pferden gegen Dysenterie. Ref. in Centralbl. f. Bakter. 1903, Abt. 1, Ref., Bd. 34, No. 16/17.
130. — und Zeitlin, Über die Frage der Vaccination durch den Digestionsapparat. Orig.-Refer. Centralbl. f. Bakter. 1905, Abt. 1, Ref., Bd. 36, Heft 1/3.
131. Gaertner, Generalsanitätsbericht über die Kais. Schutztruppe für Deutsch-Ostafrika. (1894/95.) 13. Bd. d. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt p. 4.
132. Galli-Valerio, Zur Ätiologie und Serumtherapie der menschlichen Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. 1896, Bd. 20, p. 901.
133. Gay, Vaccination and Serum-Therapy against the bacillus of Dysentery. Pennsylv. med. Bull. 1902.

134. —, The types of b. dysenteriae (Shiga) in relation to bacteriolysis and serum therapy. An experimental study. Ibid. 1903.
135. — und Duval, Acute dysentery associated with the two types of Bacillus dysenteriae Shiga. Ibid. 1903, T. 16, No. 5/6.
136. Giles, Note on the climate of Erythrea. Ind. med. Gaz., June. (S. bei Ruge.)
137. Gioseffi, Ein epidemiologischer Beitrag zur bacillären Dysenterie. Allgem. Wiener med. Zeitung 1905, No. 37/41.
138. Grelloso, s. bei Niedner.
139. Grigorieff, Zur Frage der Mikroorganismen bei der Dysenterie. Ref. in Centralbl. f. Bakter. 1892, Bd. 12, Heft 24.
140. Griyns, Over hes voorkomen van bacillaire dysenterie in Nederlandsh Indie. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie 1908, Deel 48.
141. Gruet, Traitement de la dysenterie aiguë par le sulfate de sonde et les antiseptiques intestinaux. Bull. gén. de thér., 30. VII.
142. Guggisberg, Über Veränderungen im Zentralnervensystem bei experimenteller Dysenterievergiftung der Kaninchen. Arbeiten a. d. Inst. z. Erf. d. Inf.-Kr. in Bern, Heft 1.
143. Haasler, Über die Folgeerkrankungen der Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift 1902, No. 2/3.
144. Haendel, Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittels der Agglutination, der Komplementbindung und der bakteriotropen Immunserumwirkung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt 1908, Bd. 28.
145. Haenisch, Über Ruhr in Irrenanstalten. Zeitschr. f. Hygiene u. Inf.-Kr. 1908, Bd. 60, Heft 2.
146. Harris, s. bei Kruse: Neue Untersuchungen über die Ruhr.
147. Hata, s. O. Lentz: Dysenterie. Ergänzungsbd. des Kolle-Wassermann„ und Centralbl. f. Bakter. Orig., Bd. 46, Heft 4.
148. Hermann, s. bei Ruge.
149. Heubner, Dysenterie in Ziemssens Handbuch der spez. Path. u. Ther. 2. Aufl. II. 1. p. 507 und 1886, II.
150. Heuser, Deutsche med. Wochenschrift 1909, No. 39.
151. Hetsch, Weiteres zur kulturellen Differenzierung der Ruhrbazillen gegenüber ruhrähnlichen Bakterien. Centralbl. f. Bakter. 1903, Bd. 34, Heft 6.
152. —, Über die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber ihnen nahestehenden Bakterien. Klin. Jahrbuch 1904.
153. Hida und Toyoda, Aktive Immunisierung per os. Ref. in Centralbl. f. Bakter. Ref., Bd. 42, Heft 11/13.
154. Hillebrecht, Über ruhrartige Erkrankungen in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1905, Bd. 9, No. 9.
155. Hilgermann, Zur Kasuistik der Pseudodysenterie Münchener med. Wochenschrift 1907, No. 46.
156. Hirsch, Handbuch der hist.-geogr. Pathologie.
157. Hiss, New and simple media for the differentiation of the colonies of typhoid, colon and allied bacilli. Journ. of med. res. 1902, Vol. 8, p. 148.
158. —, On fermentative and agglutinative character of bacilli of the dysentery group. Ebenda 1904, Vol. 13, No. 1.
159. — und Russel, A study of a bacillus resembling the bacillus of Shiga from a case of fatal diarrhea in a child a. s. o. Med. News New York 1903, Vol. 82, No. 7.
160. Hoppe-Seyler: Dysenterie und Amöbenenteritis in d. Klin. des XX. Jahrh.
161. Hoxham, s. Veröffentl. a. d. Gebiet d. Militärsanitätswesens Heft 20.
162. Janowsky, Zur Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. Bd. 21, p. 88.

163. Jarotzki, Zur Frage der Behandlung der Dysenterie. Ref. in Therap. Monatsh. 1900, p. 450.
164. Jehle, Neue Beiträge zur Bakteriologie und Epidemiologie der Ruhr im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 3. F., Bd. 12, Heft 4.
165. —, Zwei mit „Kruseserum" geheilte Dysenteriefälle. Münchener med. Wochenschrift 1906, No. 2.
166. — und Charleton, Über epidemische und sporadische Ruhr im Kindesalter. Zeitschr. f. Heilkunde 1905, Bd. 24, Heft 8.
167. Irimescu, Die Serotherapie der Dysenterie (Rumän.). Ref. in Münchener med. Wochenschrift 1906, No. 16.
168. Jürgen, Zur Ätiologie der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1903, No. 46.
169. —, Untersuchungen über die Ruhr. Zeitschr. f. klin. Medizin 1904, Bd. 51, Heft 5/6.
170. —, Die Amöbenenteritis und ihre Beziehungen zur Dysenterie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1907, Bd. 4.
171. Kafka, Leistungsfähigkeit der verschiedenen Methoden der Agglutinationstechnik. Centralbl. f. Bakter. 1906, Bd. 40.
172. Kanel, Zur Serumtherapie der Dysenterie (russisch). Medizinsk. Oboss. 1904, No. 24.
173. Kartulis, Dysenterie im „Nothnagel" Bd. 5.
174. Kazarinow, Bazillus Shiga als Erreger der Ruhr (russisch). Rußky Wratch 1903, No. 41.
175. Karlinski, Über Serumtherapie der Dysenterie. Wiener klin. Wochenschrift 1906, S. 1550.
176. Kerkhove, s. bei Niedner.
177. Kikuchi, Untersuchungen über den Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus. Archiv für Hyg. 1905, Bd. 52, Heft 3/4.
178. —, Untersuchungen über das Dysenterietoxin. Berliner klin. Wochenschrift 1905, No. 15.
179. —, Über die Aggressinimmunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus. Ebenda 18. Jahrg., No. 17.
180. —, Weitere Forschungen über Aggressinimmunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus. Archiv f. Hyg. 1905, Bd. 54, Heft 4.
181. Klebs, Die allgemeine Pathologie oder die Lehre von den Ursachen und dem Wesen der Krankheitsprozesse. Jena. 1. Teil.
182. Klein, Über die löslichen Giftstoffe der Ruhrbazillen. Refer. im Centralbl. f. Bakter. 1904, Abt. 1. Ref. K. V. 34, Heft 12/13.
183. —, Notiz über den Dysenteriebazillus und das Dysenterietoxin. Ebd. Bd. 41, Heft 2, S. 201.
184. Knox und Shorer, The relation of types of diarrhoea in children to strains of b. dysenteriae. Journ. of exper. med. 1906, T. 8, F. 3.
185. Kolle, Über die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 27.
186. Kolle, Heller und de Mestral, Die Wertbestimmung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschrift 1908, 34. Jahrg., No. 19.
187. —, Untersuchungen über Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung. Arb. a. d. Inst. z. Erf. d. Inf.-Kr. in Bern 1908, Heft 1.
188. Köster, Sitzungsber. der Niederrhein. Gesellsch. für Natur- und Heilk. 21. Mai. 1883.
189. Korentschewsky, Zur Frage der mandschurischen Dysenterie (russisch). Autorefer. im Centralbl. f. Bakter. 1905, Ref., Bd. 37, Heft 7/10.

190. Kostenko, Zur Behandlung der Dysenterie (russisch). Ref. in Münchener med. Wochenschrift 1906, No. 51.
191. Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrbuch 1902, S. 8.
192. Köttgen: Über die 1899 in Barmen aufgetretene Ruhrepidemie. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege 1900, 19. Jahrg., Heft 6.
193. Kramm, s. bei Ruge.
194. Kraus, Über die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakter., Ref., Bd. 42, Beiheft S. 13.
195. —, Über Beziehungen des Antitoxingehalts antitoxischer Sera zu deren Heilwerte. Ebd. S. 149.
196. Kraus und Dörr, Über Dysenterieantitoxin. Wiener klin. Wochenschrift 1905, 18. Jahrg., No. 7.
197. —, Über experimentelle Therapie der Dysenterie. Ebd. No. 42.
198. —, Das Dysenterieserum. Ebd. 1906, No. 30.
199. —, Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bazillären Dysenterie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 55, Heft 1.
200. —, Die Wertbemessung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschrift 1908, 34. Jahrg., No. 27.
201. Kriege, Über drei Ruhrepidemien in Barmen in den Jahren 1899/1901. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1901, Bd. 73.
202. Kruse, Die Ruhrgefahr in Deutschland, insbesondere im rheinisch-westfälischen Industriebezirk. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege 1900, Heft 5 und 6.
203. —, Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Deutsche med. Wochenschrift 1900, No. 41.
204. —, Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbazillen. Ebd. 1901, No. 23/24.
205. —, Der jetzige Stand der Dysenteriefrage. Deutsche Ärztezeitung 1902, No. 2.
206. —, Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1903, No. 1 und 3.
207. —, Zur Geschichte der Ruhrforschung und über Variabilität der Bakterien. Ebd. 1903, No. 12.
208. —, Ätiologie und Prophylaxe der Ruhr. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1904, Heft 12.
209. —, Neue Untersuchungen über die Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift 1907, No. 8/9.
210. —, Die Verbreitung der Ruhr durch sogenannte „Dauerausscheider" und „Bazillenträger". Klin. Jahrb. 1908, Bd. 19, Heft 4.
211. — und Döpner, Die Ruhr und ihre Bekämpfung. Zeitschr. f. Med.-Beamte 1904, Beilage.
212. —, Rittershaus, Kemp und Metz, Dysenterie und Pseudodysenterie. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Kr. Bd. 57, Heft 3.
213. — und Pasquale, Eine Expedition nach Ägypten zum Studium der Dysenterie und des Leberabszesses. Deutsche med. Wochenschrift.
214. Kühnemann, Neuere klinische Forschungen über Ruhr. Deutsche Med.-Ztg. 1904, 25. Jahrg., No. 35.
215. Küster, Ein Dysenteriebazillenträger. Münchener med. Wochenschrift 1908, 55. Jahrg., No. 35.
216. Laveran, Etiologie de la dysentérie. Sem. méd. No. 64, p. 508.
217. Leiner, Über epidemische Dysenterie, speziell im Kindesalter. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderh. in Wien 1904.
218. —, Wiener klin. Wochenschrift 1904, No. 10.

219. —, Über bazilläre Dysenterie, speziell im Kindesalter. A. d. Karolinen-Kinderspital in Wien. Ebd. No.25 u. 26.
220. —, Über einige atypische Dysenteriestämme. Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, Orig., Bd. 43, Heft 8.
221. Lémoine, Contribution à l'étude de la contagion de la dysentérie. Lyon. med. No. 51, 52 nnd siehe bei Ruge.
222. Legrand, s. bei de Blasi.
223. Lentz, Vergleichende kulturelle Untersuchungen über die Ruhrbazillen nebst Bemerkungen über den Lakmusfarbstoff. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Kr. 1902, Bd. 41, Heft 3.
224. —, Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shiga-Kruseschen und des Flexnerschen Bazillus. Ebd. 1903, Bd. 43.
225. —, Über die im Sommer 1905 in St. Johann-Saarbrücken beobachtete Ruhrepidemie. Klin. Jahrbuch 1907, Bd. 17, Heft 3.
226. —, Dysenterie in „Kolle-Wassermann".
227. Lepski und Schatiloff, s. Kolle-Wassermann, Ergänzungsband.
228. Liefmann und Nieter, Über Ruhr bei Irren. Münchener med. Wochenschrift 1906, 53. Jahrg., No. 43.
229. Linné, s. Veröffentl. a. d. Geb. d. Militärsanitätswesens Heft 20.
230. Lion, Münchener med. Wochenschrift 1904, No. 21.
231. Löffler, Über ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Deutsche med. Wochenschrift 1904, No. 52.
232. Lösener, Zur Ätiologie der in Ostpreußen heimischen Ruhr. Centralbl. f. Bakter., Ref., Bd. 42, Beiheft S. 52.
233. Luce, s. bei Ruge.
234. Lucksch, Aktive Immunisierung des Menschen gegen bazilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. 1908, Orig.
235. Lüdke, On the dysentery-toxin. Journ. of Path. and Bacter. 1905, August.
236. —, Über die Gewinnung von Dysenterietoxin. Berliner klin. Wochenschrift 1906, 43. Jahrg., No. 1.
237. —, Beobachtungen über die bazilläre Dysenterie im Stadtkreis Barmen. Deutsche med. Wochenschrift 1906, No. 5/6.
238. —, Untersuchungen über die bazilläre Dysenterie. I. Über das Dysenteriegift. Centralbl. f. Bakter., Orig., Bd. 38, Heft 3.
239. —, Untersuchungen über die bazilläre Dysenterie. II. Über aktive und passive Immunisierung. Centralbl. f. Bakter., Orig., Bd. 39, Heft 5.
240. —, Untersuchungen über die bazilläre Dysenterie. III. Über Agglutination und spezifische Niederschläge. Centralbl. f. Bakter., Orig., Bd. 40.
241. Lutz, Zur Kenntnis der Amöben bei Enteritis und Hepatitis. Centralbl. f. Bakter. Bd. 10, S. 241.
242. MacFadyan und Rowland, Centralbl. f. Bakter. 1903, Orig.
243. Markwald, Ein Fall von epidemischer Ruhr beim Fötus. Münchener med. Wochenschr. 1901, No. 48.
244. —, Über seltene Komplikationen der Ruhr. Zteischr. f. klin. Med. 1904, Bd. 53.
248. Martini und Lentz, Die Differenzierung der Ruhrbazillen mittels der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Kr. 1902, Bd. 41, Heft 3.
249. Markgräf und Piso, s. bei Ruge.
250. Madan, La disentéria en Pläga de Indios. Ref. im Centralbl. f. Bakter. 1894, Bd. 17, S. 909.
251. Marfan und Lion, Soc. de biol. 24. X.
252. Maggiora, Centralbl. f. Bakter. Bd. 11, No. 6/7.

253. Morgenroth, Über Ruhruntersuchungen in China. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene 1904, Bd. 8.
254. — und Eckert, Zweiter Bericht aus dem bakteriologischen Laboratorium des ostasiatischen Expeditionskorps. Ebd. 1902, No. 2.
255. — und Bassenge, Bericht über die zu Tientsin ausgeführten Arbeiten. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1901, S. 555.
256. Müller, P. Th., Über den bakteriologischen Befund einer Dysenterieepidemie in Südsteiermark. Ebd. 1902, Bd. 31, Heft 12.
257. Musgrave, Treatment of intestinal amebiasis in the tropics manila. Dep. of the Interior. (s. bei Ruge).
258. Negri und Pane, Eine Dysenterieepidemie in der Provinz Pavia. Centralbl. f. Bakter. Bd. 41, Heft 1.
259. —, Über eine Dysenterieepidemie in der Gemeinde Piere Albignola. Münchener med. Wochenschrift 1906, No. 17.
260. Neisser und Shiga, Über freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Wochenschrift 1903, No. 4.
261. — und Wechsberg, Über die Wirkungsart baktericider Sera. Ges. Arb. zur Immunitätsforschung. Berlin, Hirschwald 1904.
262. Nehrkorn, Temporäre Colostomie bei chronischer Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift No. 1 (s. Beilage).
263. Nenninger, Über Herzkrankheiten bei Ruhr. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene Bd. 7, S. 507 (u. s. bei Ruge).
264. Neporoshny, Zur Bakteriologie der Ruhr. Centralbl. f. Bakter. Ref,. Bd. 34, Heft 14/15.
265. Nickel, Ruhrepidemie des 1. Armeekorps 1906. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1907, Heft 8 und 9.
266. Nicolle und Cathoire, Sur une épidémie de dysentérie bacillaire africaine. Archiv de l'Inst. Pasteur de Tunis 1906, Fasc. 4.
267. —, Sur un bacille dysentériforme tunisien. Ibid. No. 23.
268. —, Action des sérums pathologiques ou expérimentaux sur le bacille dysentérique. C. rend. soc. biol. 1906, T. 51, No. 30.
269. Niedner, Die Kriegsepidemien des 19. Jahrhunderts. Bibliothek von Coler Bd. 17.
270. Nowak und Ciechanowsky, Ref.: Rev. de méd. 1898, No. 9, S. 764.
271. Ogata, Zur Ätiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakter. Bd. 11, No. 9/10.
272. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Kr. Bd. 16.
273. Ohno, The types of bacilli of the Dysentery group. Philipp. Journ. of sc. 1906, Vol. 1, No. 9.
274. Orth, Lehrbuch der pathol. Anatomie Bd. 2.
275. Pane und Lotti, Über Angriffsstoffe (Aggressine). Centralbl. f. Bakter. 1907, Orig., Bd. 43.
276. Park, On the interpretation of reactions of agglutination among the bacilli of dysentery. Med. Record, New York 1903, Vol. 63, No. 9.
277. —, The importance of the paradysenterybacilli. Journ. of infect. diseases suppl. 1905, No. 1.
278. — und Carey, The presence of the Shiga variety of dysentery bacilli in a extensive epidemic of dysentery with notes upon the serum reactions obtained. Journ. of med. res. 1903. Vol. 9, No. 2.
279. — und Collins, Specific and non specific or group agglutinins. Ebd. 1904, Vol. 12.
280. —, Collins und Goodwin, The dysentery bacillus group and the varieties which should be included in it. Ebd. No. 81, S. 553.

381. —, Dysentery bacilli grouped according to their agglutination with sera rendered specific usw. Proceed. New York, Path. soc. 1904, Vol. 8.

282. —, The results of investigation upon the etiology of dysentery and acute diarrhoea. Ibidem 1905, Vol. 8, No. 5.

283. — und Dunham, A clinical und bacteriological study of a number op outbreaks of diseases due to the dysentery bacillus of Shiga. New York Univ. Bull. of the med. sc. 1902, p. 187.

284. Péju und Rejat, Quelques nouveaux cas de polymorphisme de bacilles par l'iodure de potassime. C. rend. de la soc. de biol. 1906, T. 1, No. 22.

285. Pfeiffer, Über die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakter., Ref., Bd. 42, Heft 1.

286. Petrone, Note sull' infezione dissenterica. La Sperimentale S. 509 (s. bei Ruge).

287. Plehn, Dysenteriebehandlung (s. bei Ruge).

288. Pfuhl, Vergleichende Untersuchungen über die Haltbarkeit der Ruhrbacillen und der Typhusbacillen außerhalb des menschlichen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Kr. 1902, Bd. 40, S. 555.

289. Pfaundler, Eine handgreifliche Methode zur Messung der agglutinierbaren Fähigkeit des Blutes Kranker. Wiener klin. Wochenschrift 1898, No. 21.

290. Porcile, Zeitschr. f. Hygiene und Inf.-Kr. 1905, Bd. 50.

291. Posselt und v. Sagasser, Über Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorption nebst Bemerkungen über das Wesen der Serodiagnostik bei Typhus und Ruhr. Wiener klin. Wochenschrift 1903, No. 24.

292. Raczynski, Untersuchungen über die Ätiologie der Dysenterie, mit Berücksichtigung von 2 Epidemien in Galizien im Jahre 1903. Wiener klin. Wochenschrift 1904, Bd. 17, S. 33.

293. Rautenberg, Zur Bakteriologie der Ruhr. Centralbl. f. Bakter. 1904, Abt. 1, Orig., Bd. 36, Heft 1.

294. Rogers, Bacille de la dysentérie nostras. Sem. méd. p. 342 (s. bei Ruge).

295. Rogers, s. Ref. im Centralbl. f. Bakter. Abt. 1, 1903, Bd. 32, S. 655.

296. —, s. a. verschiedene Arten bei Ruge und Brit. med. Journ. 1902, 20. Sept.

297. Rosculet, Die Ätiologie und die ätiologische Therapie der epidemischen Dysenterie in Rumänien. Wiener klin. Wochenschrift 1906, 19. Jahrg. Heft 35.

298. Rosenthal, Vortrag über Dysenterie vor der Kais. Ges. f. Naturk. in Moskau 1902, 5. X.

299. —, Zur Ätiologie der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschr. 1903, No. 6.

300. —, Über das Dysenterietoxin. Sekt. f. Bakter. der Kais. Ges. f. Naturk. in Moskau 1903, 1. II.

301. —, Über die Serotherapie der Dysenterie. Ref. im Centralbl. f. Bakter. 1904, Bd. 34, Heft 16/17.

302. —, Das Dysenterietoxin (auf natürlichem Wege gewonnen). Deutsche med. Wochenschr. 1904, No. 7.

303. —, Ein neues Dysenterieheilserum und seine Anwendung bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift 1904, No. 19.

304. —, Zwei Vaccinationsversuche gegen Dysenterie. Ref. im Centralbl. f. Bakter. 1905, Ref., Bd. 36, Heft 1/3.

305. Rudnik, Ein Beitrag zur Frage der Anwendung und des Erfolges des Diphtherieheilserums. Wiener klin. Wochenschrift 1906, Bd. 19, p. 1346.

306. Ruge, Über Dysenterie in den Tropen. Verhdl. der Naturf. in Cassel 1903, Bd. 2.

307. —, Zur Ätiologie und Verheilungsweise der Dysenterie in den Tropen. Klin.-therap. Wochenschrift 1903, No. 46/47.

308. —, Bazillenruhr: im Handbuch der Tropenkrankheiten von Merx-Leipzig, 1905.
309. Rostoski, Die Serumdiagnostik. Würzburger Behdl. 1902, Bd. 4, Heft 2.
310. Rosenau, s. Public health and Marine-Hospital service of the united St. of A. Hyg. Tubor. Bull. 1908, No. 42.
311. Scheller, Beiträge zur Typhusepidemiologie. Centralbl. f. Bakter. Bd. 46. Heft 5.
312. Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. III. A. Jena.
313. Schmiedecke, Pfuhl und v. Drigalski, Veröffentl. a. d. Geb. d. Militärsanitätswesens Heft 20.
314. Schütze, s. Kolle-Wassermann, Ergänzungsband. (Lentz: Dysenterie).
318. Schüffner und Baermann, Über Pseudodysenterie. Münchener med. Wochenschr. 1909, No. 8.
316. Schröter und Gutjahr, s. Kolle-Wassermann, Ergänzungsband. Abhdl. über Dysenterie.
317. Schottelius, Über das Toxin und das Antitoxin der Dysenteriebacillen. Med. Klin. 1908, No. 32.
318. Schuberg, Die parasitischen Amöben des menschlichen Darms. Centralbl. f. Bakter. Bd. 13.
319. Schüder und Proskauer, Versuche mit dem fahrbaren Trinkwasserbereiter von Richstal und Henneberg. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Kr. Bd. 40.
320. Schwarz, The action of dysentery bacilli on nutrose media. Proc. of the New York path. Soc. 1904, Vol. 4, No. 4.
321. Selter, Über die Dysenteriegifte. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1910, Bd. 5, Heft 4.
322. Shiga, Über den Erreger der Dysenterie in Japan. (Vorläuf. Mitteilung). Centralbl. f. Bakter. 1898, Bd. 23, Heft 14.
323. —, Über den Dysenteriebazillus. Ebd. Bd. 24, Heft 22—24.
324. —, Studien über die epidemische Dysenterie in Japan unter besonderer Berücksichtigung des Bac. dysenteriae. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 41—43.
325. —, Weitere Studien über den Dysenteriebazillus. Ztschr. f. Hyg. und Inf.-Kr. Bd. 41, Heft 3.
326. —, Über die Priorität der Entdeckung des Ruhrbazillus und der Serumtherapie bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschr. 1903, No. 7.
327. —, Versuche zur Schutzimpfung gegen die Ruhr. Ebd. No. 18.
328. —, Observations on the epidemiology of dysenterie in Japan. Philippine Journ. of Sc. 1906, Vol. 1, No. 5.
329. —, Observations sur l'épidémiologie dysentérique au Japan. Arch. de méd. navale 1906, T. 85, No. 10/11.
330. —, Über die Typen der Dysenteriebazillen und das universale Dysenterieserum (japanisch). Ref. im Centralbl. f. Bakter., Ref., Bd. 41, Heft 22/23.
331. —, Über die aktive Immunisierung per os. Ref. in Centralbl. f. Bakter., Ref., Bd. 42, Heft 11/13.
332. —, Typen der Dysenteriebazillen, ihr epidemiologisches Verhalten und serotherapeutische Studien. Zeitschr. f. Hyg. 1908, Bd. 60, Heft 1.
333. —, Epidemiologische Betrachtungen über die Dysenterie in Japan. Ebd.
334. Sicre, s. bei Dopter.
335. Simon, Über Nachuntersuchungen bei ehemaligen Ruhrkranken und Ruhrbazillenträgern. Centralbl. f. Bakter., Orig., Bd., 56, Heft 3/4.
336. Skothivan und Stefansky, Zur Frage der Serotherapie bei Dysenterie. Berliner klin. Wochenschrift 1907, 44. Jahrg., No. 6.
337. Spolverini, s. bei de Blasi.
338. Spronck, Nederl. Tijdschrift v. geneesk. 1901, Deel 2, S. 896.

339. —, Eine kleine Epidemie von Pseudodysenteria bacilluris zu Utrecht (holländ.). Ref. in Baumgartens Jahresbericht 1901.
340. Springfeld, Die Ruhrseuchen im Regierungsbezirk Arnsberg. Klin. Jahrbuch 1904, Bd. 12, Heft 4.
341. Strong und Musgrave, Report on the etiology of the dysenteries of Manila. Report of the Surgeon-General of the Army to the Secretary of War for 1900. Washington 1901.
342. —, Bacillus Shiga in an epidemie of diarrhea. Boston med. and surg. Journ. 1903, March 26.
343. Thébault, Étude sur une épidémie de dysentérie à forme cardicque. Thèse de Paris (s. bei Ruge).
344. Todd, On a dysentery antitoxin. Brit. med. Journ. 1903, No. 2240.
345. —, On a dysentery toxin and antitoxin. Journ. of Hyg. 1904.
346. Trembur, Beobachtungen über die Ruhr in Tsingtau in den Jahren 1906 bis 1908. Archiv f. Schiffs- und Tropenhyg. 1908, Bd. 12, Heft 12.
347. Uffelmann, Die Störung des Verdauungsprozesses in der Ruhr. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 14.
348. Vaillard, La sérothérapie dans le traitement de la dysentérie bacillaire. Bull. de l'acad. de méd. 1907, T. 57, No. 13.
349. — und Dopter, Etiologie de la dysentérie épidémique. Presse méd. 1903.
350. —, La dysentérie-épidémique. Ann. de l'Inst. Pasteur 1903, T. 17, No. 7.
351. —, Sur le sérum antidysentérique. Bull. de l'acad. de méd. 1906, Sér. 3, T. 55, No. 8.
352. —, Le sérum antidysentérique. Ann. de l'Inst. Pasteur 1906, 20. Jahrg., No. 5.
353. —, La sérothérapie dans le traitement de la dysentérie bacillaire. Ann. de l'Inst. Pasteur 1907, Année 21, No. 4.
354. —, La dysentérie bacillaire. Son traitement par la sérothérapie. Press. med. 1900, Heft 45.
355. Valagussa, Ätiologie und Serumtherapie der Kinderdysenterie. Annali d'igiene sperimentale 1900, Vol. 10, No. 4.
356. Vedder und Duval, The etiology of acute dysentery in the U. St. Centralbl. f. Bakter. 1902, Bd. 31, Heft 4.
357. Veader, The spread and dysentery diseases by flies. Publ. Health Assoc. 1898, Vol. 24, p. 260, s. Ref. im Centralbl. f. Bakter. Bd. 26.
358. —, The etiology of acute dysentery in the U.-St. Journ. of experim. med. 1902, vol. 6, No. 2.
Götze, 31. August.
359. Veillon und Jayle, Semaine méd. No. 2.
360. Vincent, Sur la vitalité du bacille dysentérique dans les eaux de boisson. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906, T. 51, No. 26.
361. —, Rapports du bacille dysentérique avec les eaux de boisson s. Ref. in Annal. de l'Inst. Pasteur 1906, Heft 2.
362. —, Infection dysentérique expérimentale et voies biliaires. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1908, T. 65, No. 26.
363. Vossius, Bemerkungen zu der Arbeit des Herrn Dr. B. Markwald über seltene Komplikationen der Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 54, Heft 1.
364. Wassermann, s. Festschrift für R. Koch. Jena, Fischer, 1903.
365. Wladimiroff, s. Kraus und Levaditi, Abschnitt über Dysenterie.
366. Waters, Dysentery. Journ. of Trop. Med. (s. bei Ruge).
367. Weichselbaum, Was ist als Dysenterie zu bezeichnen? Verhdl. d. Ges. d. Naturf. u. Ärzte in Hamburg T. 2, 2. Hälfte, p. 14.
368. Weil, Die Entdeckung eines Seuchenherdes im Brucker Lager. Wiener klin. Wochenschrift 1905, No. 11—15.

369. Widal, Un foyer de dysenterie bacillaire mortelle développé dans une famille parisienne. Bull. de l'acad. de méd. 1906, Sér. 3, T. 56, No. 38.
370. Wollstein, The dysentery bacillus in a serie of cases of infantile diarrhea. Journ. of med. res. Boston 1903, Vol. 10, No. 1.
371. —, Results of the examination of sixty-two cases of diarrhoea in infants. Proceed. of the New York pathol. Soc. 1905, Vol. 8, No. 5.
372. Woodward, s. bei Ruge.
373. Zancarol, Revue de Chir. T. 13, No. 8.
374. Zeitlin, Centralbl. f. Bakter. Bd. 36, No. 1/3.
375. Ziegler, Lehrb. der spez. Pathologie. Jena, p. 544 ff.
376. Zinno, Centralbl. f. Bakter. 1902.
377. Zinsser, Mid-winter epidemic of dysentery of the Hiss-Russel type. Proc. New York Pathol. Soc. T. 7, p. 162—164.

11.M.21.
Die bazillenruhr, 1911
Countway Library
BED9659
3 2044 045 695 343

11.M.21.
Die bazillenruhr, 1911
Countway Library BED9659
3 2044 045 695 343